

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin der
Philipps-Universität Marburg
Klinik für Innere Medizin - Kardiologie
Direktor: Prof. Dr. B. Maisch

**Therapie mit Betarezeptorenblockern bei schwerer Herzinsuffizienz:
Auswirkungen einer zwölf-monatigen Behandlung auf die
linksventrikulären Funktionsparameter, die kardiopulmonale
Leistungsfähigkeit und die Symptomatik
unter Ruhe- und Belastungsbedingungen**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Susanne Kölsch
aus Siegen

Marburg 2002

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg
am: 28.11.2002

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Humanmedizin
Dekan: Prof. B. Maisch
Referent: Prof. Maisch
Korreferent: Prof. Stegmann

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
Ao	Durchmesser der Aorta
AV	Aortenklappenexkursion
CIBIS	Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study
CIBIS II	Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II
COMET	Carvedilol or Metoprolol European Trial
CONSENSUS	Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study
COPERNICUS	Carvedilol Prospective Cumulative Survival Study
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EDD	Enddiastolischer Durchmesser
EF	Ejektionsfraktion
EF-Slope	Mesodiastolische Rückwärtsbewegung des vorderen Mitralsegels
ES-Abstand	Abstand zwischen Mitralsegel und Septum zum Zeitpunkt der maximalen frühdiastolischen Auslenkung des vorderen Mitralsegels
ESD	Endsystolischer Durchmesser
HF	Herzfrequenz
ICD	Implantierbarer Cardioverter Defibrillator
IVS	Interventrikuläres Septum
KHK	Koronare Herzkrankheit
KRRL	Kontraktile Reserve: Ruhe versus low stress
KRRS	Kontraktile Reserve: Ruhe versus submaximaler Belastung
LAD	Linksatrialer Durchmesser
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEFLS	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei leichter Belastung (low stress)
LVEFPS	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei maximaler Belastung (peak stress)
LVEFR	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion in Ruhe
LVEFSMS	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei submaximaler Belastung

LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVFS	Linksventrikuläre Verkürzungsfraction (Fractional shortening)
MDC	Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy
MERIT-HF	Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure
MOD	Magneto-optische Platte (Disk)
MVEX	Mitralklappenexkursion
NYHA	New York Heart Association
O2KGggB	Sauerstoffaufnahme pro kg Körpergewicht bei der größten gemeinsamen Belastung
O2KGmax	Sauerstoffaufnahme pro kg Körpergewicht bei maximaler Belastung
RALES	Randomized Aldactone Evaluation Study
RNV	Radionuklid-Ventrikulographie
RQ	Respiratorischer Quotient
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
SA	Standardabweichung
SOLVD	Studies Of Left Ventricular Dysfunction
SV	Schlagvolumen

Inhaltsverzeichnis

	Seite	
1.	Einleitung	1
1.1.	Prinzipien in der Therapie der Herzinsuffizienz	3
1.2.	β-Rezeptorenblocker in der Therapie der Herzinsuffizienz	4
1.4.	Auswirkungen der β-Rezeptorenblocker-Therapie auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit und die linksventrikuläre Funktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz	4
2.	Ziele der Untersuchung	7
2.1.	Fragestellungen	7
3.	Patienten und Methodik	9
3.1.	Patienten	9
3.2.	Medikamente	13
3.2.1.	Bisoprolol	13
3.2.2.	Metoprolol	13
3.2.3.	Carvedilol	13
3.3.	Testdurchführung allgemein	14
3.4.	Echokardiographie in Ruhe	16
3.5.	Stressechokardiographie	19
3.6.	Laufbandspiroergometrie	21
3.7.	Subgruppen	24
3.8.	Statistik	25
4.	Ergebnisse	26
4.1.	Allgemeine Ergebnisse aus den Studien	26
4.2.	Ergebnisse der Echokardiographie in Ruhe	28
4.2.1.	Linksatriale und linksventrikuläre Diameter	28
4.2.2.	Linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Volumina in Ruhe	35
4.2.3.	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion in Ruhe	40
4.3.	Echokardiographie unter Belastung	43
4.3.1.	Leichte Belastung	43
4.3.1.1.	Linksventrikuläre Volumina bei leichter Belastung	43

		Seite
4.3.1.2.	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei leichter Belastung	48
4.3.2.	Submaximale Belastung	50
4.3.2.1.	Linksventrikuläre Volumina bei submaximaler Belastung	50
4.3.2.2.	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei submaximaler Belastung	54
4.3.3.	Maximale Belastung	56
4.3.3.1.	Linksventrikuläre Volumina bei maximaler Belastung	56
4.3.3.2.	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei maximaler Belastung	60
4.3.4.	Kontraktile Reserve	63
4.4.	Ergebnisse der Laufbandspiroergometrie	68
4.5.	Ergebnisse der Veränderungen der Symptomatik	92
5.	Zusammenfassung der Ergebnisse	97
5.1.	Echokardiographie	97
5.1.1.	Kontraktile Reserve	100
5.2.	Laufbandspiroergometrie	102
6.	Diskussion	103
6.1.	Echokardiographie	104
6.2.	Laufbandspiroergometrie	106
6.3.	Symptomatik	109
6.4.	Limitationen der vorliegenden Arbeit	109
6.5.	Ausblick	110
7.	Zusammenfassung	112
8.	Literaturverzeichnis	116
9.	Verzeichnis der akademischen Lehrer	125
10.	Danksagung	126

1. Einleitung

Das Syndrom der Herzinsuffizienz umfasst einen Symptomenkomplex, dessen Ursache in der mangelnden Anpassungsfähigkeit der kardialen Förderleistung an die Bedürfnisse des Organismus zu suchen ist (28).

Klinisch zeigen sich Symptome wie Müdigkeit, Schwäche, Nykturie und Dyspnoe bei Belastung und/oder in Ruhe bis hin zur Orthopnoe. Periphere Ödeme, Hepatomegalie und Halsvenenstauung können Ausdruck der kardialen Dysfunktion sein.

Die Diagnose „Herzinsuffizienz“ stützt sich deshalb auf die klinische Symptomatik und eine objektivierbare kardiale Funktionsstörung.

Alle Herzerkrankungen können zu dem klinischen Syndrom der Herzinsuffizienz führen. Während die Framingham-Studie (30) die Hypertonie als häufigste epidemische Ursache der Herzinsuffizienz belegt, zeigen die großen Therapiestudien SOLVD (66) und MERIT-HF (41), dass die häufigste Ursache der dort behandelten Herzinsuffizienz die koronare Herzerkrankung ist, gefolgt von der Dilatation des linken Ventrikels durch Hypertonie, dilatative Kardiomyopathie, Myokarditiden und Klappenvitien.

Nach einer Myokardschädigung ischämischer oder hämodynamischer Genese (z.B. durch Klappenvitien) kommt es zunächst kompensatorisch zu einer Erhöhung des enddiastolischen Volumens und damit auch zu einem Anstieg der kardialen Füllungsdrücke (Frank-Starling-Mechanismus). Zusätzlich wird das sympathikoadrenerge System stimuliert mit der Folge, dass die myokardiale Kontraktionskraft zunimmt. Durch diese pathophysiologischen Vorgänge wird ein adäquates Herzzeitvolumen aufrechterhalten (28).

Werden die Kompensationsmechanismen überfordert, entstehen durch die reduzierte kardiale Förderleistung die Symptome der Herzinsuffizienz.

Auf der Basis der von der New York Heart Association vorgeschlagenen Klassifikation werden vier verschiedene Schweregrade der Herzinsuffizienz unterschieden (NYHA-Klassifikation).

NYHA-Klassifikation:

I	Normale körperliche Leistungsfähigkeit, in Ruhe und Belastung, keine Symptome oder Beschwerden, Füllungsdruck und/oder enddiastolisches Volumen bei erheblicher Belastung erhöht.
II	Leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Beschwerden erst bei stärkeren Anstrengungen, Herzminutenvolumen in Ruhe und unter Belastung normal, enddiastolisches Volumen und/oder Füllungsdruck bereits in Ruhe erhöht.
III	Erhebliche Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, nur noch leichte berufliche Tätigkeit bzw. Hausarbeit möglich. Herzminutenvolumen bei Belastung unzureichend.
IV	Beschwerden und Symptome in Ruhe. Herzminutenvolumen in Ruhe unzureichend (Ruheinsuffizienz).

Tabelle 1.1: Klinische und pathophysiologische Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz (New York Heart Association (NYHA)), modifiziert nach Roskamm und Reindell (28)

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz steigt, wie die Daten der Framingham-Studie zeigen, mit dem Alter. Während nur 1 % aller 50-60 jährigen Personen an einer Herzinsuffizienz leiden, sind es ca. 10 % der über 80 Jährigen, die von einer Herzinsuffizienz betroffen sind (34). Die Prognose bei Herzinsuffizienz ist sehr ernst. Die 5-Jahres Überlebensrate nach Diagnosestellung betrug 25% bei Männern und 38% bei Frauen (30).

Erst durch den Einsatz von ACE-Hemmern und β -Rezeptorenblockern in der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz, sowie von Aldactone bei schwerer Herzinsuffizienz konnte eine nennenswerte Reduktion der Letalität erreicht werden (66, 64, 41, 11, 50).

Zahlreiche Studien haben sich mit dem Einfluss der medikamentösen Therapie auf die Symptomatik, die Lebensqualität und die Belastungstoleranz herzinsuffizienter Patienten befasst. In den Therapiestudien SOLVD (66) und CONSENSUS (64) wurde zunächst durch den Einsatz von ACE-Hemmern eine Verbesserung der Symptomatik und der Belastungstoleranz sowie eine Reduktion der Letalität gezeigt. In den großen β -Blockerstudien MERIT-HF (41), CIBIS II (11) und COPERNICUS (50) konnte nachgewiesen werden, dass auch durch den Einsatz von Metoprolol, Bisoprolol und

Carvedilol zusätzlich zur medikamentösen Standardtherapie die Letalität signifikant gesenkt und die Lebensqualität verbessert wird.

In dieser Arbeit wurden die Veränderungen der linksventrikulären Funktion herzinsuffizienter Patienten in Ruhe und unter Belastung nach Einleitung einer β -Rezeptoren-Blocker-Therapie untersucht und zu den Veränderungen der Symptomatik und der Belastungstoleranz in Beziehung gesetzt.

1.1. Prinzipien der Therapie der Herzinsuffizienz

Zur Behandlung der Herzinsuffizienz ist zunächst die Klärung der Ursache und ggfs. die kausale Therapie unerlässlich (32).

Zur medikamentösen Standardtherapie der Herzinsuffizienz gehören derzeit ACE-Hemmer, da, wie in mehreren kontrollierten Studien (SOLVD Treatment and Prevention Trials, CONSENSUS I und II) gezeigt wurde, die Letalität durch ACE-Hemmer im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II-IV, signifikant reduziert wird. Die Symptomatik und die Belastungstoleranz wurden deutlich verbessert (66, 64, 63).

Diuretika sind bei Herzinsuffizienz mit Ödembildung indiziert. Zur Frage der Prognoseverbesserung durch Schleifendiuretika fehlen entsprechende Studien.

Durch Aldactone zusätzlich zur ACE-Hemmertherapie konnte in der RALES-Studie bei schwer herzinsuffizienten Patienten der NYHA-Klassen III – IV eine signifikante Reduktion der Letalität, sowie eine Verbesserung der Symptomatik und Verringerung der Anzahl der Krankenhausaufenthalte gezeigt werden (56).

Herzglykoside wirken im Sinne einer Kontrolle der Ventrikelfrequenz günstig bei herzinsuffizienten Patienten mit tachykardem Vorhofflimmern. Durch die zusätzliche Gabe eines Herzglykosids zu ACE-Hemmern und Diuretika kommt es zu einer Verbesserung der Herzinsuffizienzsymptomatik und der Belastbarkeit sowie zu einer Verminderung der Anzahl der Krankenhausaufenthalte wegen Herzinsuffizienz. Eine signifikante Reduktion der Mortalität durch Digitalis konnte nicht gezeigt werden (65).

1.2. β -Rezeptorenblocker in der Therapie der Herzinsuffizienz

Erst seit kurzer Zeit gehören β -Rezeptorenblocker zur Standardtherapie der Herzinsuffizienz. Seit mehr als 25 Jahren wurde immer wieder diskutiert, ob es sinnvoll ist, durch β -Rezeptoren-Blocker in die neurohormonalen Kompensationsmechanismen des Organismus einzugreifen.

Bereits 1975 beschrieben Waagstein et al. eine Verbesserung der Herztätigkeit durch vorsichtige Behandlung von 7 herzinsuffizienten Patienten mit Alprenolol und Practolol. Sie zeigten eine Verbesserung der Symptomatik und eine verbesserte Belastungstoleranz (67).

Verschiedene Studien (**Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy Trial (MDC)** (68), **Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS)** (12) und **Australia-New Zealand Heart Failure Study** (3)) haben gezeigt, dass die verwendeten β -Blocker die Progredienz der Herzinsuffizienz verzögerten und eine Verbesserung der Symptomatik bewirkten. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Einfluss auf die Prognose.

Erst in Studien mit größerer Fallzahl (**Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial (MERIT-HF)** (41), **Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II)** (11) und **Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial (COPERNICUS)** (50)) konnte eine signifikante Senkung der Letalität gezeigt werden. Dies wurde sowohl für β_1 -selektive Adrenorezeptorblocker (Metoprolol und Bisoprolol) (41, 11) als auch für nicht-selektive β -Blocker mit zusätzlicher α_1 -blockierender Wirkung (Carvedilol) (50) gezeigt. Zurzeit wird im Rahmen der COMET-Studie (**Carvedilol or Metoprolol-Study**) (10) untersucht, ob sich Metoprolol und Carvedilol bezüglich der Prognose bei Herzinsuffizienz unterscheiden.

1.3. Auswirkungen der β -Rezeptorenblockertherapie auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit und die linksventrikuläre Funktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Neben den großen Mortalitätsstudien (CIBIS, MDC, CIBIS II, MERIT-HF und COPERNICUS) (12, 68, 11, 41, 50) finden sich zahlreiche Studien, die sich mit den Auswirkungen der β -Blockertherapie auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit und die linksventrikuläre Funktion in Ruhe bei herzinsuffizienten Patienten beschäftigen.

Die Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group untersuchte in einer placebokontrollierten randomisierten Studie die Wirkung von Carvedilol auf die linksventrikulären Diameter und die linksventrikuläre Funktion sowie auf die Belastungs-

toleranz und Symptomatik von 415 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ischämischer Genese. Nach sechsmonatiger Therapie mit Carvedilol ließ sich eine Zunahme der durch Radionuklidventrikulographie bestimmten Ejektionsfraktion sowie eine Abnahme der echokardiographisch bestimmten linksventrikulären endsystolischen und enddiastolischen Diameter unter Ruhebedingungen im Vergleich zur Placebo-Gruppe erkennen. Eine signifikante Veränderung der Belastungstoleranz konnte weder in der Laufbandbelastung noch im 6-Minuten-Gehtest nachgewiesen werden. Ebenso ergab sich keine signifikante Veränderung der Symptomatik (3).

Im Rahmen der Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy-Studie (MDC) wurde neben dem primären Endpunkt Mortalität auch die Wirkung von Metoprolol auf die Ejektionsfraktion, die Leistungsfähigkeit und die Symptomatik beobachtet. Es wurden 383 Patienten der NYHA-Klassen II und III mit dilatativer Kardiomyopathie und einer Ejektionsfraktion $< 40\%$ untersucht. Die Zunahme der durch Radionuklidventrikulographie ermittelten Ejektionsfraktion nach 12-monatiger Therapie in der Metoprolol-Gruppe war signifikant größer als in der Placebo-Gruppe (EF vor Behandlung $0,22 \pm 0,08$, nach 12 monatiger Behandlung $0,34$ in der Verumgruppe versus EF vor Behandlung $0,22 \pm 0,09$, nach 12 monatiger Behandlung $0,28 \pm 0,12$ in der Placebogruppe, $p < 0,0001$). Ebenso erreichten die Patienten der Verumgruppe in der Kontrolluntersuchung nach 12 Monaten eine längere Belastungsdauer ohne Auftreten von Symptomen ($+ 76 \text{ sec} \pm 214$ versus $+ 15 \text{ sec} \pm 178$, $p = 0,46$) (68).

Metra et al. untersuchten in einer im Jahr 2000 veröffentlichten kontrollierten, randomisierten und doppelblinden Studie die unterschiedlichen Effekte von Metoprolol und Carvedilol auf die Ejektionsfraktion und das Herzschlagvolumen in Ruhe und unter Belastung, sowie auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit. Bei 150 Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion $< 35\%$ wurde eine Radionuklidventrikulographie und eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung in Ruhe und unter Belastung durchgeführt. Zusätzlich unterzogen sich diese Patienten einer spiroergometrischen Untersuchung und einem 6-Minuten-Gehtest. Nach 13- bis 15-monatiger Therapie mit Metoprolol oder Carvedilol kam es in der Carvedilol-Gruppe zu einer signifikant größeren Zunahme der Ejektionsfraktion und des Herzschlagvolumens in Ruhe und unter Belastung als in der Metoprolol-Gruppe. In der Metoprolol-Gruppe tolerierten die Patienten unter der Behandlung eine höhere Belastung im Vergleich zur Carvedilol-Gruppe. Die Medikamente beeinflussten die Symptomatik in gleicher Weise positiv, wobei keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Behandlungsgruppen beobachtet wurden (43).

Doughty et al. untersuchten 123 Patienten mit Herzinsuffizienz mittels zweidimensionaler Echokardiographie und bestimmten im Vier- und Zweikammerblick biplan mit der Simpson-Methode (58) die linksventrikulären Volumina und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Nach 6- und 12- monatiger Therapie mit Carvedilol nahm im Vergleich zur Placebo-Gruppe die Ejektionsfraktion (LVEF vor Behandlung $28,6 \% \pm 0,9$, nach 6 Monaten $33,5 \% \pm 1,2$, nach 12 Monaten $34,1 \% \pm 1,5$ in der Verumgruppe versus LVEF vor Behandlung $30,4 \% \pm 1,2$, nach 6 Monaten $29,3 \% \pm 1,2$, nach 12 Monaten $29,2 \% \pm 1,3$ in der Placebogruppe, $p = 0,0018$ nach 6 und $p = 0,0015$ nach 12 Monaten) signifikant zu. Zusätzlich schien durch die Behandlung mit Carvedilol eine Progression der linksventrikulären Dilatation verhindert worden zu sein (19). In zahlreichen Studien mit kleineren Patientenzahlen, die mit Metoprolol, Carvedilol oder Buccindolol durchgeführt wurden, ließen sich ähnliche Ergebnisse beobachten. Die Ejektionsfraktion in Ruhe steigt im Wesentlichen in allen Untersuchungen an, die linksventrikulären Volumina nehmen durch β -Rezeptorenblocker-Therapie ab (20, 35, 42, 2, 48, 21, 49, 1).

Daten zu linksventrikulären Volumina und zur linksventrikulären Ejektionsfraktion unter Belastung sind in der Literatur rar. Lediglich in einer im Juni 2000 veröffentlichte Studie von Genth-Zotz et al., in der 52 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit Metoprolol oder Placebo behandelt wurden, stieg die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, mittels Radionuklidventrikulographie bestimmt, auch bei submaximaler und maximaler Belastung in der Verumgruppe an (26).

Die Wirkung der β -Blocker auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit ist in der Literatur nicht einheitlich beschrieben. Die Veränderungen der submaximalen Belastungsdauer und der maximalen Sauerstoffaufnahme durch Behandlung mit Carvedilol, die von Olsen et al. untersucht wurden, ließen keinen signifikanten Unterschied zu denen der Placebogruppe erkennen, wobei auch in dieser Studie die Ejektionsfraktion in Ruhe in der Carvedilol-Gruppe gegenüber der Placebogruppe signifikant anstieg (49). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Anderson et al., die 20 Patienten mit Buccindolol behandelten (1).

Andere Untersucher wie Metra et al. und Andersson et al. stellten unter der Therapie mit Carvedilol bzw. Metoprolol eine Steigerung der Belastungsdauer und der submaximalen Belastungskapazität fest (42, 2). Eine mögliche Erklärung für die divergierenden Ergebnisse zur kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit unter chronischer β -Blockade könnte sein, dass die Reduktion der Herzfrequenz zu einer chronotropen Inkompetenz (25) führt und damit leistungslimitierend ist.

2. Ziele der Untersuchung

In dieser Arbeit wurde der Einfluss von Bisoprolol, Metoprolol und Carvedilol auf die Symptomatik, die Belastungstoleranz und die linksventrikuläre Funktion bei herzinsuffizienten Patienten untersucht. Ziel war es, die Veränderungen der linksventrikulären Volumina und Funktion in Ruhe, bei leichter, submaximaler und maximaler Belastung unter β -Blockerbehandlung mit streßechokardiographischen Methoden zu untersuchen. Jeder Patient war hierbei seine eigene Kontrolle. Die Behandlungsdauer betrug ein Jahr.

2.1. Fragestellungen

Folgende Fragen wurden bearbeitet:

A) Fragestellungen zur Symptomatik

- 1.) Nimmt unter gleicher körperlicher Belastung (größte gemeinsame Belastungsstufe vor und unter chronischer β -Blockertherapie) die Luftnotsymptomatik ab?
- 2.) Nimmt unter gleicher körperlicher Belastung (größte gemeinsame Belastungsstufe vor und unter chronischer β -Blockertherapie) das subjektive Belastungsempfinden ab?

B) Fragestellungen zur kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit

- 1.) Ist eine chronische β -Blockertherapie mit einer Abnahme der Herzfrequenzen und des systolischen Blutdrucks verbunden
 - a) in Ruhe?
 - b) bei der größten gemeinsamen Belastung in Vor- und Kontrolluntersuchung nach 12 Monaten ?
 - c) bei maximaler Belastung ?
- 2.) Ist eine chronische β -Blockertherapie mit einer Zunahme der maximalen körperlichen Belastungstoleranz verbunden?
- 3.) Geht eine chronische β -Blockertherapie mit einer Zunahme der Sauerstoffaufnahme bezogen auf das Körpergewicht einher
 - a) bei größter gemeinsamer Belastung in der Vor- und Kontrolluntersuchung nach 12 Monaten?
 - b) bei maximaler Belastung ?

4.) Geht eine chronische β -Blockertherapie mit einer Abnahme des respiratorischen Quotienten (RQ) unter gleicher körperlicher Leistung einher (RQ-Abnahme bei der größten gemeinsamen Belastung in der Vor- und Kontrolluntersuchung)?

5.) Geht eine chronische β -Blockertherapie mit einer Zunahme des Sauerstoffpuls' einher
a) bei größter gemeinsamer Belastung in der Vor- und Kontrolluntersuchung nach 12 Monaten?

b) bei maximaler Belastung ?

C) Fragestellungen zu kardialen Diametern

Geht eine chronische β -Rezeptorenblockertherapie einher mit einer Verringerung der linksventrikulären und linksatrialen Diameter in Ruhe?

D) Fragestellungen zu den linksventrikulären Volumina und zur globalen linksventrikulären Funktion

Geht eine chronische β -Rezeptorenblockertherapie einher mit

1.) einer Verringerung der linksventrikulären Volumina

a) in Ruhe ?

b) bei niedriger Belastung (low-stress)?

c) bei submaximaler Belastung ?

d) bei maximaler Belastung (peak stress)?

2.) einer Steigerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion

a) in Ruhe ?

b) bei niedriger Belastung (low-stress)?

c) bei submaximaler Belastung ?

d) bei maximaler Belastung (peak stress)?

3.) einer Steigerung der kontraktilen Reserve

a) Vergleich von Ruhe mit niedriger Belastung ?

b) Vergleich von Ruhe mit submaximaler Belastung ?

3. Patienten und Methodik

3.1. Patienten

In dieser Arbeit wurden 443 Akten von Patienten, deren Ejektionsfraktion in einer vorangegangenen studienunabhängigen angiographischen oder echokardiographischen Untersuchung einen Wert $\leq 35\%$ betrug, ausgewertet. Bei 378 Patienten lagen Ausschlusskriterien für die Multicenterstudien **Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II** (CIBIS II) (11) und **Carvedilol or Metoprolol European Trial** (COMET) (10) vor. Die Ausschlusskriterien der gescreenten Patienten sind in Tabelle 3.1. aufgeführt.

Ausschlusskriterium	n =
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	36
Unzureichend eingestellter Diabetes mellitus	1
Ruheherzfrequenz < 60 bpm	0
Systolischer Ruheblutdruck < 100 mmHg	0
AV-Block zweiten oder dritten Grades ohne Schrittmacherversorgung	0
Akuter Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris in den letzten zwei Monaten	0
Perkutane transluminale Angioplastie in den letzten zwei Monaten	6
Bypass- oder Herzklappenoperation in den letzten zwei Monaten oder geplant	11
Anstehende Herztransplantation	4
Bereits bestehende β -Blockertherapie	114
Therapie mit z. B. Calciumkanalblockern oder bisherige Medikation unzureichend (z.B. keine ACE-Hemmer- und Diuretikumtherapie)	52
Maligne Erkrankungen	11
Laborchemisch nachgewiesene Leber- oder Nierenerkrankungen	2
Alter über 80 Jahre	13
Teilnahme an einer anderen Studie	16

Tabelle 3.1: Ausschlusskriterien und Anzahl der Patienten, die diese Ausschlusskriterien erfüllten

5 Patienten waren zwischenzeitlich verstorben. Über 83 Patienten ließen sich keine weiteren Informationen einholen, so dass ihnen die Behandlung nicht angeboten werden konnte. Bei 24

Patienten hatte sich der Gesundheitszustand in der Zwischenzeit derart verbessert, dass sie keine weitere Herzinsuffizienztherapie benötigten.

Einschlusskriterien waren neben der geforderten Ejektionsfraktion von $\leq 35\%$, eine Herzinsuffizienzsymptomatik mindestens des Schweregrades NYHA II, eine seit mindestens zwei Wochen unveränderte medikamentöse Behandlung mit einem Diuretikum und einem ACE-Hemmer, sofern hierfür keine Kontraindikationen vorlagen.

Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien konnte 65 Patienten die Therapie mit β -Rezeptorenblockern oder Placebo im Rahmen der europaweiten, randomisierten und doppelblinden Multicenterstudien CIBIS II und COMET und die Aufnahme in den praktischen Teil dieser Untersuchung angeboten werden. 26 Patienten konnten sich trotz ausführlicher Aufklärung nicht für die Teilnahme entscheiden. Schließlich konnten nach schriftlicher Einverständniserklärung 39 Patienten in die Untersuchung aufgenommen werden.

Die demographischen Daten und wesentliche zusätzliche Erkrankungen der Patienten sind in der Tabelle 3.2. dargestellt.

Alter [Jahren]	55,7 \pm 13
Geschlecht (m/w) (n=)	38/1
NYHA II/III/IV (n=)	4/34/1
Myokardinfarkt in der Anamnese (n=)	15
Herzschrittmacher-/ICD-Träger (n=)	10
Arterielle Hypertonie (n=)	10
Diabetes mellitus (n=)	4
Absolute Arrhythmie (n=)	2
Linksschenkelblock (n=)	6
Gewicht [kg]	82,77 \pm 12,52
Herzfrequenz in Ruhe [bpm]	81,42 \pm 14,75
Systolischer Blutdruck in Ruhe [mmHg]	124,65 \pm 16,78

Tabelle 3.2.: Demographische Daten und wesentliche zusätzliche Erkrankungen der rekrutierten Patienten

Die bisherige Begleitmedikation blieb unverändert. Sie geht aus Tabelle 3.3. hervor.

Medikament	Anzahl der mit diesem Medikament behandelten Patienten
Digitalispräparat	33
Diuretikum	39
ACE-Hemmer	39
Nitrate	14
Acetylsalicylsäure	20
Marcumar	22
Amiodaron	7
Lipidsenker	16
Andere nicht kardial wirksame Medikamente	28

Tabelle 3.3. Begleitmedikation und Anzahl der mit dem jeweiligen Medikament behandelten Patienten

Die Ätiologie der Herzinsuffizienz dieser Patienten geht aus Tabelle 3.4. hervor:

Ätiologie	Anzahl der Patienten
Dilatative Kardiomyopathie	22
Koronare Herzerkrankung	16
Aortenklappenitium (Z.n. Klappenersatz)	1

Tabelle 3.4. Ätiologie der Herzinsuffizienz der rekrutierten Patienten

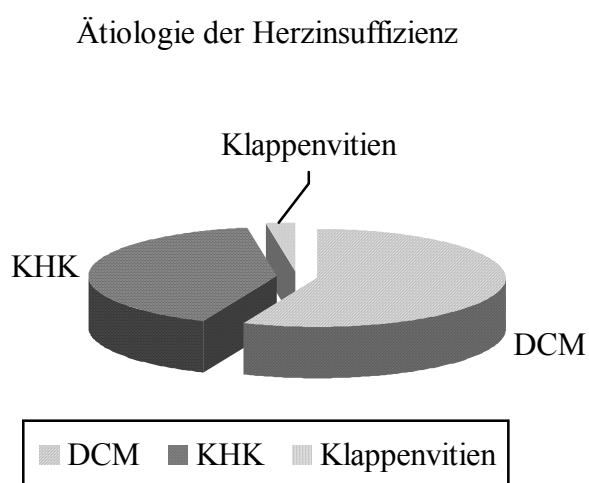


Abb. 3.1: Ätiologie der Herzinsuffizienz der rekrutierten Patienten

Im Rahmen der CIBIS II-Studie wurden 18 Patienten behandelt, davon erhielten 10 Patienten Bisoprolol und 8 Patienten Placebo. Für die COMET-Studie konnten 21 Patienten rekrutiert werden, die entweder mit Metoprolol oder Carvedilol behandelt wurden. Nach Abschluss der CIBIS II-Studie im Jahr 1998 konnten von den 8 Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, 5 Patienten im Rahmen der CIBIS II Follow up-Studie die offene Behandlung mit Bisoprolol angeboten werden. Einem Patienten, der wegen Bradykardien aus der CIBIS II-Studie ausgeschieden war und inzwischen mit einem Herzschrittmacher versorgt worden war, konnte ebenfalls die erneute Teilnahme im Rahmen des Follow up angeboten werden. Diese Patienten wurden im Rahmen dieser Studie offen und nicht geblendet erneut untersucht. Im Weiteren wird in der vorliegenden Arbeit von 45 initial untersuchten Patienten ausgegangen (39 Patienten aus den doppelblinden Multicenterstudien und 6 Patienten aus dem offenen Follow-up der CIBIS II-Studie). Zur Veranschaulichung sind in der Abbildung 3.2. die Patientenzahlen der einzelnen Abschnitte der Studie graphisch dargestellt.

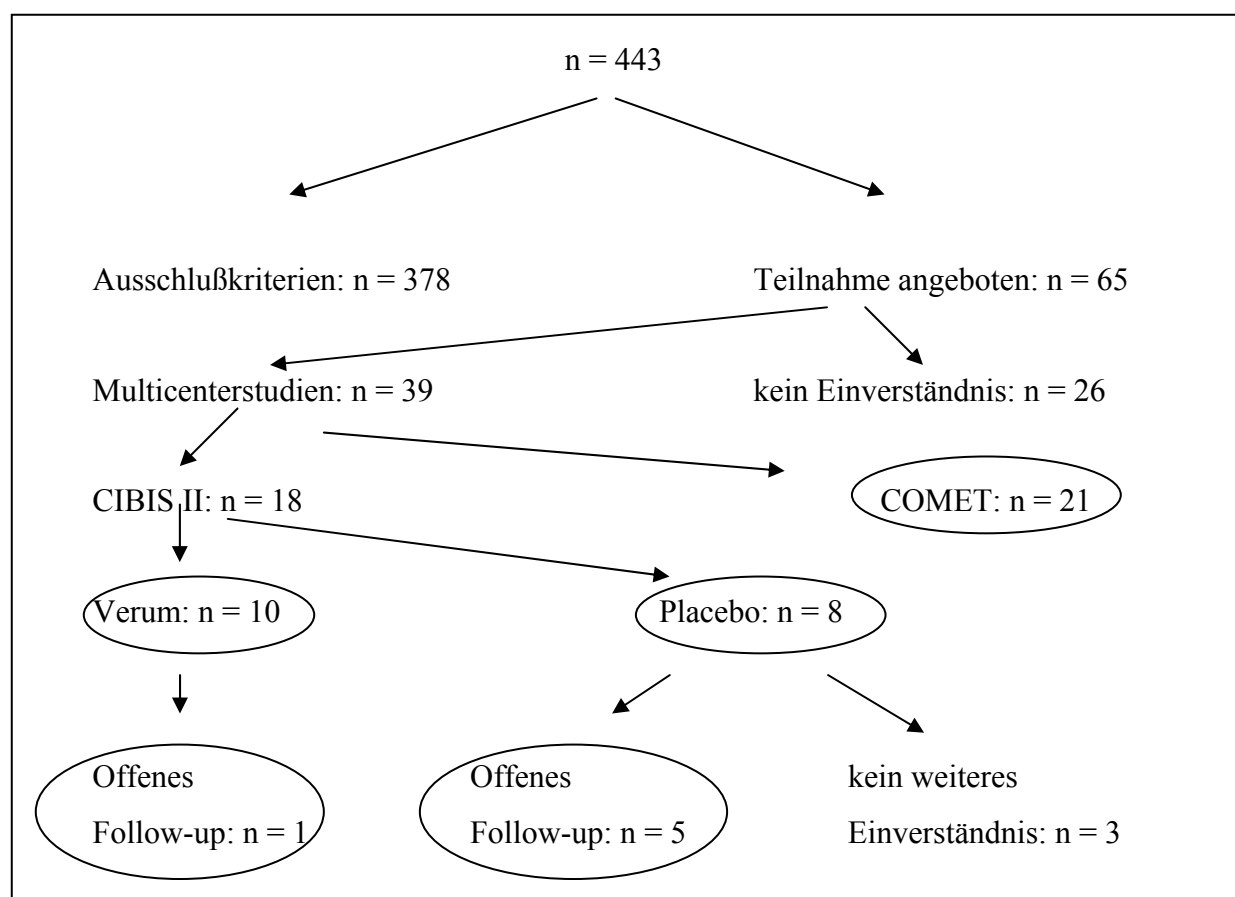


Abb. 3.2: Patientenzahlen der einzelnen Abschnitte der Studie von der ersten Akteneinsicht bis zu den tatsächlich untersuchten Patienten. Eingekreist dargestellt ist die Anzahl der Patienten der Studienabschnitte, die zu Studienbeginn mit den nachfolgend beschriebenen Methoden untersucht wurden (n = 45).

3.2. Medikamente

3.2.1. Bisoprolol

Bisoprolol ist ein β_1 -selektiver Adrenorezeptor-Antagonist, der keine agonistischen oder membranstabilisierenden Eigenschaften aufweist. Bisoprolol unterliegt einem geringen First-pass Effekt, so dass die Bioverfügbarkeit bei ca. 90 % liegt. Die Halbwertszeit beträgt ca. 10-12 Stunden, so dass eine einmalige Gabe täglich möglich ist. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal (61).

3.2.2. Metoprolol

Metoprolol ist ebenfalls ein selektiver β_1 -Adrenorezeptor-Antagonist ohne intrinsische Aktivität. Die Bioverfügbarkeit liegt aufgrund des hohen First-pass Metabolismus bei ca. 40 %. Die Halbwertszeit liegt bei 3-4 Stunden. Metoprolol wird überwiegend durch das Monooxygenase-System der Leber metabolisiert, nur 10 % werden über die Niere ausgeschieden (31).

3.2.3. Carvedilol

Carvedilol ist ein nicht selektiver β -Adrenorezeptor-Antagonist mit zusätzlicher vasodilatierender Eigenschaft durch α_1 -Adrenorezeptor-blockierende Wirkung. Carvedilol besitzt keine intrinsische Aktivität. Der First-pass-Effekt beträgt ca. 60-75%, die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 25 %. Die Halbwertszeit beträgt ca. 6-10 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend biliär (9).

3.3. Testdurchführung allgemein

Vor der Randomisierung und nach 12 monatiger Behandlung (Standardabweichung ± 1 Monat, Streubreite 9-14 Monate) gemäß den Protokollen der Multicenter-Studien oder offen im Rahmen der CIBIS II Follow-up Studie wurden alle Patienten echokardiographisch untersucht. Bei 39 Patienten der Multicenterstudien und bei 5 Patienten des offenen CIBIS II Follow-up wurde vor Behandlungsbeginn eine Stressechokardiographie unter physiologischer Belastung (Fahrradergometer in halbsitzender und optimierter Linksseitenlage) durchgeführt. 1 Patient konnte wegen Gonarthrose nicht auf dem Fahrradergometer belastet werden.

Weiterhin wurde zur Bestimmung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit bei 43 Patienten eine Laufbandspiroergometrie vor Randomisierung durchgeführt. 1 Patient war wegen einer Coxarthrose nicht in der Lage, die Laufbandbelastung durchzuführen und ein Patient lehnte die Spiroergometrieuntersuchung ab.

Die Randomisierung geschah nach den im Rahmen der CIBIS II- und COMET-Studie vorgegebenen Modalitäten. Die Behandlung mit den vorgegebenen Medikationen wurde in den jeweils empfohlenen Titrationsschritten bis zur maximal tolerierten Dosis durchgeführt.

Für die CIBIS II-Studie bedeutete dies, dass die initiale Dosis von 1,25 mg Bisoprolol/Placebo

über 1 Woche verabreicht wurde, um danach in wöchentlichen Abständen auf die maximal verträgliche Dosis zu steigern. Die vorgesehene Maximal-Dosis betrug 10 mg Bisoprolol/Placebo pro Tag.

Im Rahmen der COMET-Studie erhielten die Patienten entweder eine Initialdosis von 3,125 mg Carvedilol oder 5 mg Metoprolol zweimal täglich. In 2 wöchentlichen Abständen wurde die Dosis bis auf maximal zweimal täglich 25 mg Carvedilol oder zweimal täglich 50 mg Metoprolol gesteigert.

Die Dosistitration wurde in beiden Studien abhängig vom Befinden, von der Herzfrequenz und vom Blutdruck des Patienten beendet. Nach Abschluss der Titration wurden die Patienten auf Dauer mit der individuellen Maximaldosis des verwendeten β -Blockers behandelt und in regelmäßigen Abständen zu Studienvisiten einbestellt.

Nach 12 monatiger Behandlung mit β -Rezeptorenblockade oder Placebo wurden erneut Ruhe-Echokardiographie, Stressechokardiographie und Laufbandspiroergometrie durchgeführt.

Ein Patient war im Beobachtungszeitraum verstorben. Wegen des Auftretens von unerwünschten Ereignissen musste bei zwei Patienten die Behandlung mit β -Blockern beendet

werden, und acht Patienten hatten im Verlauf die jeweiligen Multicenter-Studien aus persönlichen Gründen abgebrochen.

Die Kontrolluntersuchungen waren mit 34 Patienten durchführbar. Bei allen 34 Patienten konnten die echokardiographischen Parameter in Ruhe erhoben werden. Bei zwei Patienten war die Stressechokardiographie wegen vorbekannten (ein Patient) und neu aufgetretenen (ein Patient) orthopädischen Problemen nicht möglich. Die spiroergometrische Kontrolluntersuchung auf dem Laufband war bei 33 Patienten möglich, da ein Patient wegen vorbestehender Coxarthrose auch in der Kontrolluntersuchung nicht auf dem Laufband belastet werden konnte.

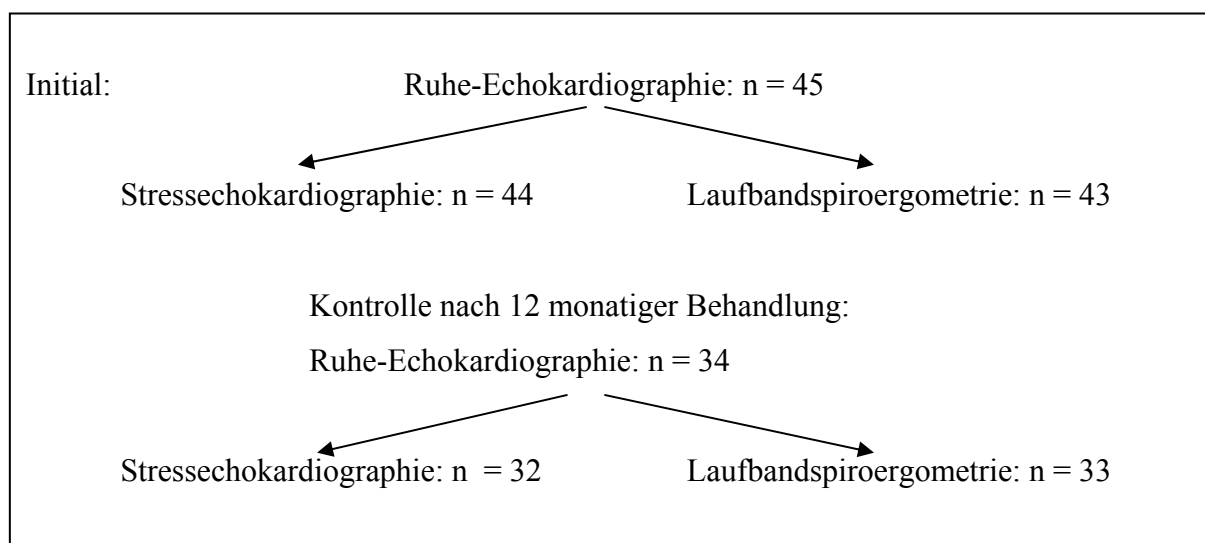


Abb. 3.3: Anzahl der mit den beschriebenen Methoden untersuchten Patienten im Studienverlauf (siehe auch Abb. 3.2., S. 15)

3.4. Echokardiographie in Ruhe

Alle im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten wurden vor Beginn und nach 12-monatiger β -Blocker- oder Placebobehandlung (± 1 Monat, Streubreite 9 – 14) in körperlicher Ruhe echokardiographisch untersucht. Mittels M-Mode-Echokardiographie wurden der linksatriale (LA), der enddiastolische (EDD) und endsystolische (ESD) linksventrikuläre Diameter, der Durchmesser der Aorta (Ao), die Dicke des interventrikulären Septums (IVS) und der linksventrikulären Hinterwand diastolisch und systolisch gemessen. Ferner wurden die Aorten- (AV) und Mitralklappenexkursion (MVEX), die mesodiastolische Schließungsbewegung des vorderen Mitralsegels (EF-Slope) und der Abstand zwischen Mitralsegel und Septum zum Zeitpunkt der maximalen frühdiastolischen Auslenkung des vorderen Mitralsegels (ES-Abstand) gemessen.

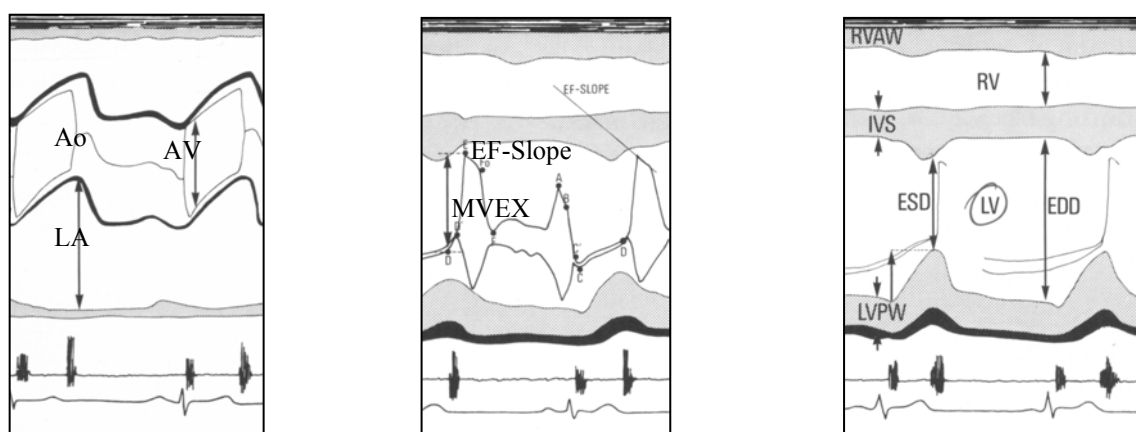
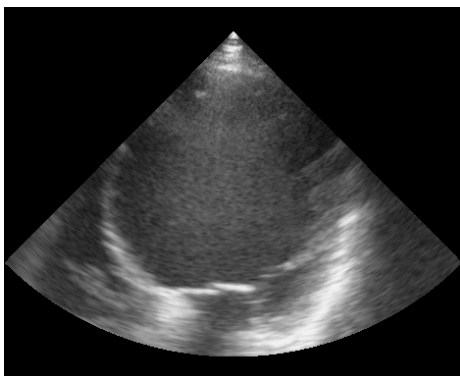


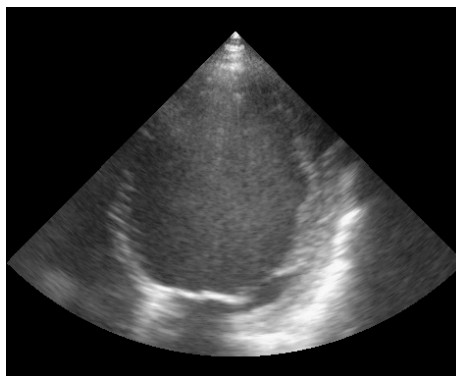
Abb. 3.4: Schematische Darstellung der mittels M-Mode erhobenen Werte (4)

Der linke Ventrikel wurde im Vierkammerblick, im Zweikammerblick und in der apikalen langen Achse mittels zweidimensionaler Echokardiographie dargestellt und vermessen.

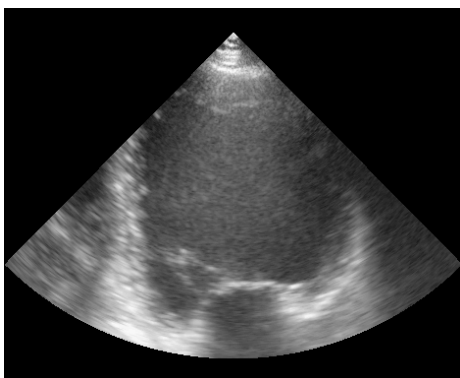
Die erhobenen M-Mode-Bilder wurden als Standbilder digital auf einer magneto-optischen Platte (MOD) gespeichert. Zur Auswertung der linksventrikulären Volumina wurden EKG getriggerte Cineloops digital auf MOD gespeichert.



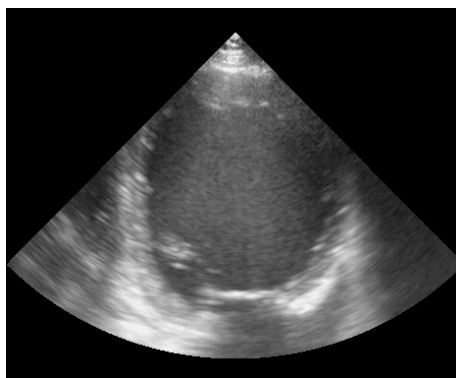
a) enddiastolisch: Vier-Kammerblick



b) endsystolisch: Vier-Kammerblick



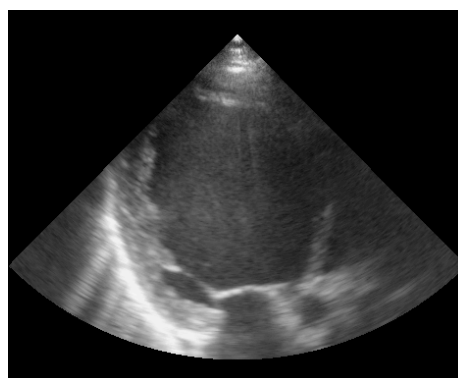
c) enddiastolisch: Zwei-Kammerblick



d) endsystolisch: Zwei-Kammerblick



e) enddiastolisch: apikale lange Achse



f) endsystolisch: apikale lange Achse

Abb. 3.5: Ventrikel eines Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm „EchoPac“ (Version 5.4.4.) der Firma General Electrics Vingmed. Die linksventrikulären Konturen wurden im enddiastolischen und im endsystolischen Bild des 4- und 2-Kammerblick manuell eingezeichnet (manuelle Konturfindung). Mit Hilfe der „EchoPac“-Software ließen sich die linksventrikulären endsystolischen und enddiastolischen Volumina berechnen. Als Berechnungsmethode wurde die biplane Scheibchensummationsmethode (4- und 2-Kammerblick) nach Simpson verwendet (58). Darauf basierend wurde mit Hilfe des Programms die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) berechnet.

Obwohl in dem Programm EchoPac grundsätzlich die Möglichkeit zur automatischen Konturfindung besteht, wurde wegen ihrer z.T. erheblichen Ungenauigkeit, auf die Verwendung dieser Methode verzichtet und stattdessen auf die manuelle Konturfindung zurückgegriffen. Dies bedeutete zwar einen erheblichen Mehraufwand, war jedoch im Hinblick auf ausreichende Exaktheit nicht zu umgehen.

3.5. Stressechokardiographie

Im Anschluss an die Echokardiographie in Ruhe wurde vor Beginn der Behandlung bei 44 Patienten eine belastungsechokardiographische Untersuchung durchgeführt. Eine Kontrolluntersuchung nach 12-monatiger β -Blocker-/ Placebobehandlung (± 1 Monat, Streubreite 9 - 14) war bei 32 der 44 Patienten möglich. Als Belastungsart wurde die dynamische Belastung auf einem Fahrradergometer gewählt, da diese am ehesten vergleichbar ist mit den Belastungsbedingungen, wie sie unter Alltagsbedingungen auftreten.

Die Untersuchung wurde auf dem Computerergometer ergometrics er900L der Firma ergoline GmbH in halbliegender Linksseitenlage durchgeführt.



Abbildung 3.6: Computerergometer ergometrics er900L der Firma ergoline GmbH

Die Patienten wurden vor Untersuchungsbeginn über den Ablauf der Untersuchung genau informiert. Nach Einstellung der Ergoline-Liege wurde der Patient gebeten, auf dem Sattel der Liege Platz zu nehmen. Die Sattelhöhe, die Kopfstütze, die Arm- und Hüfthalterung wurden auf die Größe des Patienten individuell eingestellt, so dass die Untersuchungen für den Patienten so komfortabel wie möglich und zugleich mit größtmöglicher Sicherheit durchgeführt werden konnte. Der Blutdruck wurde während der Untersuchung alle zwei

Minuten automatisch gemessen. Zusätzlich wurde ein 12-Kanal-EKG mittels eines externen EKG-Gerätes während der Untersuchung abgeleitet.

Um die echokardiographische Untersuchung zu ermöglichen, wurden die Patienten in Linksseitenlage gelagert. Dies war durch eine elektrische, stufenlose Seitwärtsskippung der Ergoline-Liege möglich.

Die Belastung wurde mit 20 Watt über 2 Minuten begonnen und alle 2 Minuten um 15 Watt gesteigert. Dieses Belastungsprotokoll wurde gewählt, um die Belastung der Patienten vorsichtig zu beginnen. Außerdem sollten mehrere Belastungsstufen echokardiographisch erfasst werden. Um einen Vergleich zwischen Ruhe, leichter, submaximaler und maximaler Belastung zu ermöglichen, sollten die Patienten mindestens drei Belastungsstufen durchlaufen können. Aus diesem Grund wurden Steigerungen der Belastungsstufen um nur 15 Watt durchgeführt.

Es wurden jeweils am Ende der Belastungsstufe von einem in der Stressechokardiographie versierten Untersucher EKG-getriggert zweidimensionale Cineloops des linken Ventrikels im Vierkammerblick, im Zweikammerblick und in der apikalen langen Achse akquiriert und digital abgespeichert. Zusätzlich wurden am Ende jeder Belastungsstufe ein 12-Kanal-EKG geschrieben, sowie der Blutdruck und die aktuelle Belastungsstufe notiert.

Abbruchkriterien für die Fahrradergometerbelastung waren in dieser Studie die üblichen Abbruchkriterien für Belastungsuntersuchungen wie Erschöpfung, Erreichen der altersentsprechenden Ausbelastungsherzfrequenz, signifikante ST-Streckensenkungen, ST-Streckenhebungen, fehlender oder übermäßiger RR-Anstieg, RR-Abfall, höhergradige Herzrhythmusstörungen usw.

Die zweidimensionalen digitalen Originalsequenzen des Echogerätes wurden mit einer Bildfrequenz von 45 Bildern pro Sekunde auf magnetooptischen Platten (Disks) (MOD's) gespeichert. Im Gegensatz zur Videodokumentation, die mit einer Bildrate von 25 Bildern pro Sekunde arbeitet, war es durch die Benutzung dieser höheren Bildrate möglich, vor allem die endsystolischen, aber auch die enddiastolischen Konturen exakter zu beschreiben. Die Auswertung wurde analog zur Auswertung der Ruheuntersuchung durchgeführt.

Um einen Vergleichbarkeit der Volumina und der Ejektionsfraktion aus der Voruntersuchung und der Kontrolluntersuchung unter der Behandlung zu erzielen, wurden intraindividuelle Vergleiche zwischen analogen Belastungsstufen in beiden Untersuchungen angestellt. Es wurden die Volumina bei niedrigem Belastungsniveau, bei submaximaler Belastung und bei maximaler Belastung verglichen.

Als niedriges Belastungsniveau wurden 20 % der größten gemeinsamen Belastung aus Vor- und Kontrolluntersuchung, als submaximale Belastung 80 % der größten gemeinsamen Belastung und als maximale Belastung die größte gemeinsame Belastungsstufe in Vor- und Kontrolluntersuchung definiert.

3.6. Laufbandspiroergometrie

Die Patienten wurden vor Therapiebeginn und nach 12-monatiger β -Rezeptorenblockerbehandlung ($SA \pm 1$ Monat, Streubreite 9 – 14 Monate) zur Beurteilung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit mittels Laufbandspiroergometrie untersucht.

Die Spiroergometrie wurde auf dem Laufband TM-210 der Firma Trackmaster durchgeführt. Zur Messung der spirometrischen Daten wurde das Gerät Cardio2 der Firma MedGraphics Electronics GmbH verwendet. Dieses Meßsystem ermöglicht die kontinuierliche Atemgasanalyse der Ausatemluft für jeden Atemzug (Breath-to-breath-Methode). Die Sauerstoffaufnahme wird mittels einer Zirkoniumzelle und die Kohlendioxidabgabe über einen Infrarot-CO₂-Analysator bestimmt. Ein Pneumotachograph misst kontinuierlich Atemzugvolumen und Atemfrequenz. Gleichzeitig erfolgte die kontinuierliche 12-Kanal-EKG-Aufzeichnung. Der systolische Blutdruck wurde 2-minütlich unblutig nach Riva-Rocci gemessen.

Als Belastungsprotokoll wurde eine modifizierte Form des Weber-Protokolls verwendet (s. Tabelle 3.5.). Das Weber-Protokoll (69) wurde speziell zur Belastung von herzinsuffizienten Patienten entwickelt, um die Patienten nicht schon zu Beginn des Belastungsprotokolls an ihre Belastungsgrenze zu bringen. Andere gängige Belastungsprotokolle für Laufbanduntersuchungen wie die nach Balke und Bruce (57, 40), die sich bezüglich Steigung, Geschwindigkeit des Laufbandes und Dauer der Belastungsstufen unterscheiden, sind auf eine maximale Ausbelastung ausgerichtet und zielen auf ein schnelles Erreichen einer möglichst hohen maximalen Belastung. Beim Weber-Protokoll werden Steigung und Geschwindigkeit ausgehend von einer niedrigen Belastung langsam gesteigert. Dies ermöglicht die Erfassung einer Vielzahl von Daten unter relativ niedriger Leistung bei Patienten mit eingeschränkter Belastungstoleranz. Abgewandelt wurde das ursprüngliche Weber-Protokoll, indem die Geschwindigkeit in der Stufe 0 von 1,6 km/h auf 2,4 km/h erhöht wurde. Die übrigen Modifikationen werden aus der Tabelle 3.3 ersichtlich. Grund für diese Modifikation war, daß die geringste mögliche Geschwindigkeit des in dieser Studie verwendeten Laufbandes der

Firma Trackmaster bei 2,4 km/h liegt. Außerdem überfordern hohe Laufbandgeschwindigkeiten die Koordinationsfähigkeit der oft älteren und untrainierten Patienten. Aus diesem Grund wurden die Steigungen stärker angehoben und die Geschwindigkeiten verringert. Dieses Belastungsprotokoll hat sich bereits in anderen Studien mit herzinsuffizienten Patienten bewährt (59, 44).

Weber-Protokoll (69)		modifiziertes Weber-Protokoll	
Geschwindigkeit (km/h)	Steigung (%)	Geschwindigkeit (km/h)	Steigung (%)
1,6	0	2,4	0
2,4	0	2,4	3,5
3,2	3,5	2,4	9,5
3,2	7,0	3,2	10,5
3,2	10,5	3,2	13,0
4,8	7,5	3,2	15,0
4,8	10,0	4,0	15,0
4,8	12,5	4,4	16,0
4,8	15,0	5,4	14,0
5,4	14,0	5,4	16,0
5,4	16,0	5,4	18,0
5,4	18,0	5,4	20,0
5,4	20,0	5,4	22,0

Tabelle 3.5: Vergleich Weber- und modifiziertes Weber-Protokoll

Vor jeder Untersuchung wurde das Cardio₂-System komplett geeicht. Zunächst wurden Raumtemperatur, Luftdruck und relative Luftfeuchtigkeit eingegeben. Es folgte die Kalibration des Pneumotachographen sowie die Eichung der Gasanalysatoren.

Die Patienten wurden über den genauen Ablauf der Untersuchung und die Sicherheitsmassnahmen informiert. Nach Anlegen der EKG-Elektroden wurde der Patient mit einer Maske (Rudolph-Maske) versorgt, die mit dem Messfühler des Cardio₂-Systems verbunden wurde. Darüber war die Messung der ventilierten Atemgase möglich. Vor Belastungsbeginn wurde mehrere Minuten gewartet, bis der Patient seine Ruheventilation erreicht hatte. Am Ende jeder 2-minütigen Belastungsstufe des modifizierten Weber-Protokolls wurde ein EKG aufgezeichnet, der systolische Blutdruck notiert und die Luftnot- und Angina pectoris-

Symptomatik erfragt und dokumentiert. Die Einteilung der Schweregrade der Angina pectoris und Luftnotsymptomatik geht aus Tabelle 3.6. hervor.

Schweregrad	
0	Keine Luftnot/ Keine Angina pectoris
1	Leichte Luftnot/ Leichte Angina pectoris
2	Mittelstarke Luftnot/ Mittelstarke Angina pectoris
3	Starke Luftnot/ Starke Angina pectoris

Tabelle 3.6: Schweregrad der Luftnot- und Angina pectoris-Symptomatik, die im Untersuchungsprotokoll getrennt erfragt und dokumentiert wurden

Zusätzlich wurde der Patient aufgefordert, das Ausmaß der Anstrengung anhand der Borg-Skala (5) (s. Tabelle 3.7.) einzuschätzen.

Keine Anstrengung	0
Sehr leichte Anstrengung	1
Ziemlich leichte Anstrengung	2
Etwas anstrengend	3
	4
Anstrengend	5
	6
Sehr anstrengend	7
	8
	9
Sehr, sehr anstrengend	10

Tabelle 3.7: Borg-Skala

Als Abbruchkriterien galten wie in der Stressechokardiographie die für Belastungstests üblichen Kriterien. Bei Belastungsabbruch wurde ebenfalls ein EKG aufgezeichnet und der systolische Blutdruck, die Luftnot- und Angina pectoris-Symptomatik, die Einschätzung nach der Borg-Skala, sowie der Grund des Abbruchs dokumentiert. Es schlossen sich über 10 Minuten Messungen während der Erholungsphase an.

3.7. Subgruppen

Die Auswertung der oben beschriebenen Parameter erfolgte geblindet, das heißt, die Daten des jeweils auszuwertenden Patienten waren bei der Auswertung nicht bekannt. Demzufolge war bei der Auswertung nicht bekannt, ob der jeweilige Patient einen β -Rezeptorenblocker oder Placebo erhalten hatte.

Nach Entblindung der CIBIS II-Studie erfolgte die Einteilung der Patienten in Subgruppen. Da die Patienten im Rahmen der großen Therapiestudien CIBIS II, CIBIS II-Follow-up und COMET untersucht wurden, wurden diese als Subgruppen definiert. Die CIBIS II-Gruppe wurde unterteilt in CIBIS II Verum und CIBIS II Placebo. Zusätzlich wurden alle Patienten, die während des Behandlungszeitraums Verum bekommen hatten, in der „Verum-Gruppe“ zusammengefasst. Weitere Subgruppen wurden anhand der Ätiologie der Herzinsuffizienz gebildet, so daß sich jeweils eine Subgruppe mit dilatativer Kardiomyopathie und eine Subgruppe mit koronarer Herzerkrankung ergaben.

Die Einteilung in Subgruppen war notwendig, da in der CIBIS II-Studie Bisoprolol gegen Placebo und im Rahmen der COMET-Studie Carvedilol gegen Metoprolol getestet wurden. Die Patientengruppe, die im Rahmen der CIBIS II-Studie Placebo erhielt, wurde nach Abschluss der CIBIS II-Studie im Rahmen der CIBIS II Follow up Studie offen mit Bisoprolol behandelt und erneut echokardiographisch und spiroergometrisch untersucht, so daß diese Patientengruppe ebenfalls als eigenständige Untergruppe definiert wurde.

3.8. Statistik

Die Dokumentation der Daten erfolgte mit einem Tabellenkalkulations- und Textverarbeitungsprogramm der Firma Microsoft. Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden Mittelwerte, Median, Standardabweichungen, Minimal- und Maximalwerte mit dem Programm „SPSS 10.0“ der Firma SPSS Inc., Chicago, berechnet.

In den Ergebnistabellen sind die Ergebnisse der deskriptiven Statistik und die Größe des untersuchten Kollektivs dargestellt. Die graphischen Darstellungen verdeutlichen die aufgelisteten Mittelwerte mit den jeweiligen Standardabweichungen. In der Zusammenfassung der Ergebnisse wurde auf die Darstellung der Standardabweichungen in den Graphiken zur besseren Übersicht bewusst verzichtet.

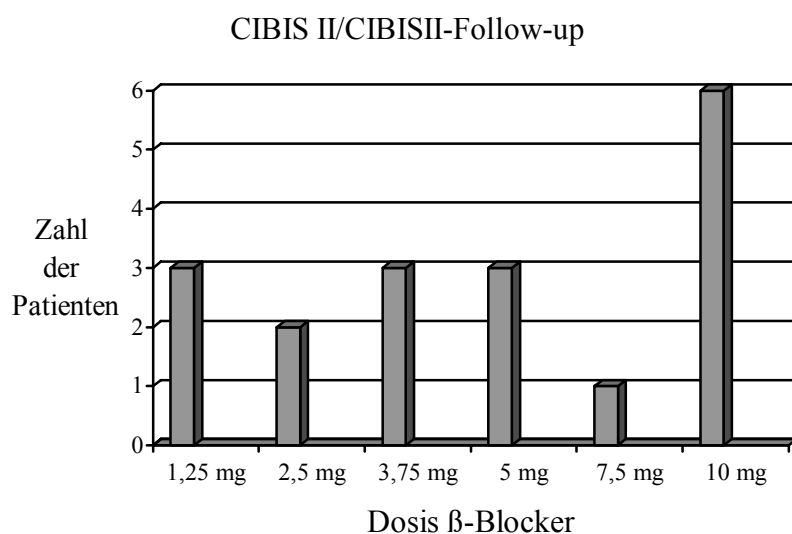
Die Ergebnisse der Untersuchungen der Gesamtgruppe aller mit Verum behandelten Patienten vor und während der Behandlung wurden als intraindividuelle Messwiederholungen mit Hilfe des Wilcoxon-Tests für nichtparametrische Tests verglichen. Als signifikant wurden Werte von $p \leq 0,05$ angesehen.

Die Signifikanz wurde ausschließlich für die Gesamtgruppe aller mit Verum behandelten Patienten berechnet. Aufgrund der z.T. geringen Fallzahlen der Subgruppen wurde in diesen Gruppen auf eine Berechnung der Signifikanz verzichtet. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse werden mit deskriptiv statistischen Parametern lediglich dargestellt.

4. Ergebnisse

4.1. Allgemeine Ergebnisse aus den Studien

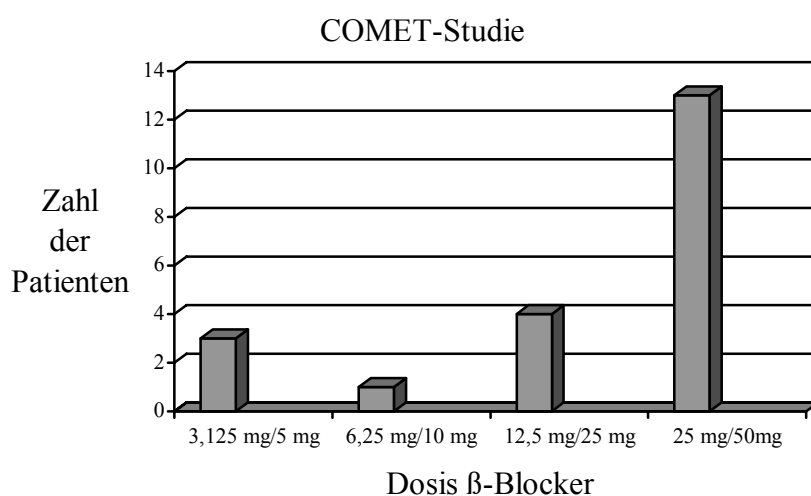
Die maximal erreichten β -Rezeptorenblocker-Dosierungen der Patienten im Rahmen der CIBIS II, CIBIS II-Follow-up und der COMET-Studie gehen aus den Abbildungen 4.1 und 4.2. hervor. Die Titrationsschritte sind im Methodikteil auf Seite 16 ausführlich beschrieben.



Dosis Bisoprolol [mg]	Anzahl der Patienten
1,25	3
2,5	2
3,75	3
5	3
7,5	1
10	6

Tabelle 4.1: Anzahl der Patienten in den maximalen Dosisstufen CIBIS II/CIBIS II-Follow-up

Abb. 4.1: Verteilung der Patienten nach den maximal erreichten β -Blocker/Placebo-Dosen im Rahmen der CIBIS II- und CIBIS II-Follow-up-Studien



Dosis Carvedilol /Meto-prolol [mg]	Anzahl der Patienten
3,125/5	3
6,25/10	1
12,5/25	4
25/50	13

Tabelle 4.2: Anzahl der Patienten in den maximalen Dosisstufen COMET

Abb. 4.2: Verteilung der Patienten nach den maximal erreichten β -Blocker-Dosen im Rahmen der COMET-Studie

Von den initial 45 untersuchten Patienten konnte die Kontrolluntersuchung der Echokardiographie in Ruhe nach 12 monatiger Behandlung ($SA \pm 3,45$ Monate, Streubreite 9 –15 Monate) mit β -Blocker/Placebo bei 34 Patienten durchgeführt werden (siehe Abb. 3.4., S.15).

Im Ergebnisteil ausführlich dargestellt sind die Daten der Patienten, die sowohl vor der Behandlung als auch nach 12 Monaten Behandlung untersucht wurden. Dadurch wurde eine Beeinflussung der Daten durch Untersuchungsergebnisse der Patienten vermieden, die im Beobachtungszeitraum aus der Studie ausgeschieden waren und aus den oben bereits genannten Gründen nicht an der Kontrolluntersuchung teilgenommen hatten.

Die stressechokardiographische Kontrolle war bei 32 Patienten, die Laufbandspiroergometrie unter chronischer β -Blockertherapie bei 33 Patienten durchführbar (siehe Abb. 3.4., S.15).

20 Patienten, die an der Kontrolluntersuchung teilnahmen, hatten als Grunderkrankung eine dilatative Kardiomyopathie, 14 Patienten eine koronare Herzerkrankung.

Ätiologie der Herzinsuffizienz der Patienten, die an der Kontrolluntersuchung teilgenommen haben

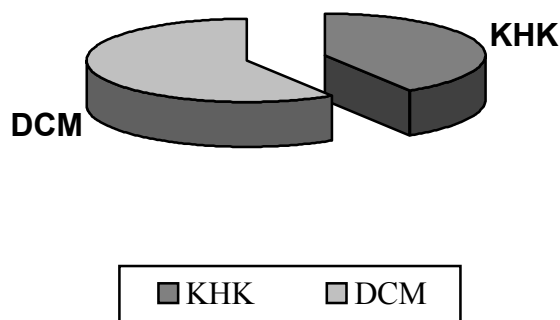


Abb. 4.3: Ätiologie der Herzinsuffizienz der Patienten, die an der Kontrolluntersuchung teilgenommen haben

4.2. Ergebnisse der Echokardiographie in Ruhe

4.2.1. Linksatriale und linksventrikuläre Durchmesser

Die Ergebnisse der Veränderungen der linksatrialen Durchmesser vor und unter chronischer β -Rezeptorenblockerbehandlung, bzw. unter Placebobehandlung sind nach der Grunderkrankung und dem verwendeten β -Rezeptorenblocker in der Abbildung 4.4. und in der Tabelle 4.3. dargestellt.

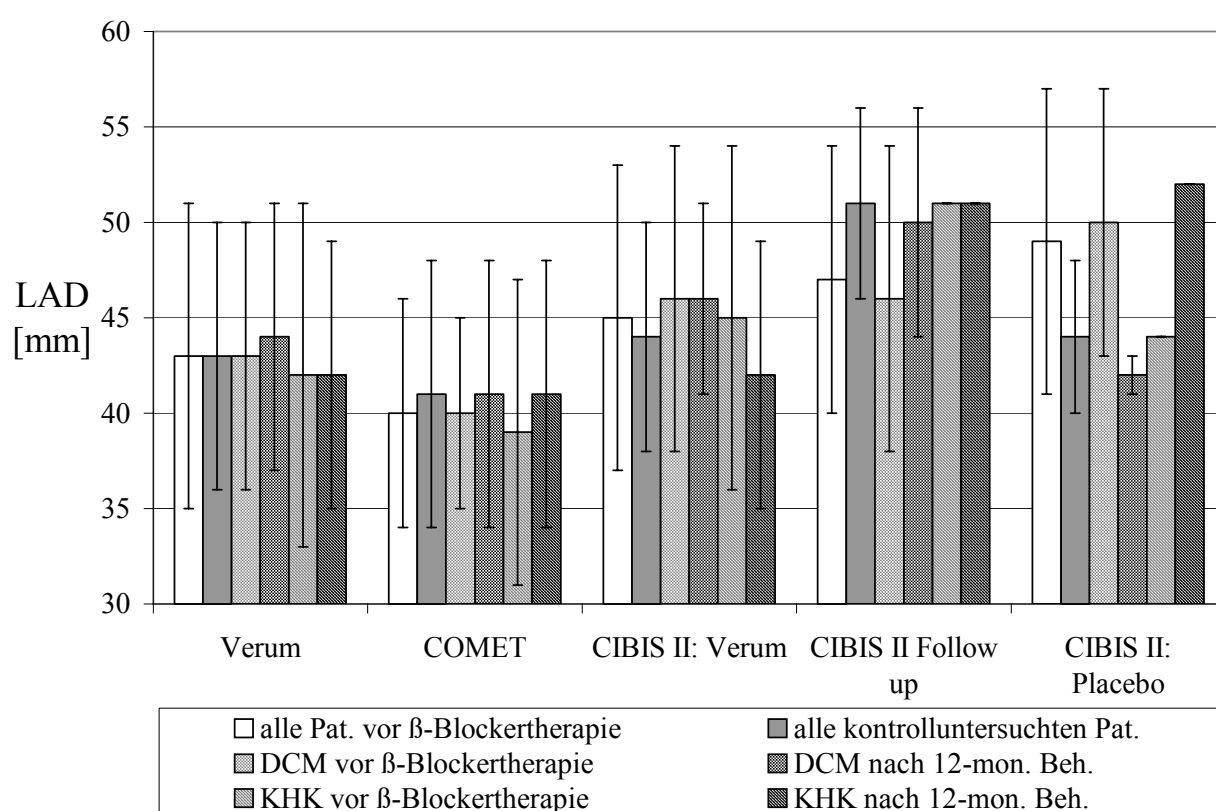


Abbildung 4.4: Mittelwerte und Standardabweichungen der linksatrialen Durchmesser (LAD) aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Dargestellt sind jeweils Säulenpaare, die erste Säule zeigt die Mittelwerte vor der Behandlung, die zweite Säule die Mittelwerte nach 12-monatiger Behandlung

			n =	Mittelwert [mm]	Median [mm]	Standard- abw. [mm]	Min [mm]	Max [mm]
Verum- pat.	vor Beh.	gesamt	28	42,5	42,5	7,64	25	55
		DCM	16	42,69	42,5	6,75	32	55
		KHK	12	42,25	44	9,01	25	54
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	28	43,04	43,5	6,9	26	57
		DCM	16	43,63	44	6,93	26	57
		KHK	12	42,25	43	7,10	28	54
COMET	vor Beh.	gesamt	15	39,6	40	6,39	25	49
		DCM	9	40,33	42	5,32	32	49
		KHK	6	38,5	39,5	8,17	25	47
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	15	40,73	42	6,51	26	48
		DCM	9	40,56	42	6,6	26	48
		KHK	6	41	44,5	6,99	28	46
CIBIS II Verum	vor Beh.	gesamt	9	45,33	48	8,41	30	54
		DCM	4	45,75	46,5	8,26	36	54
		KHK	5	45	48	9,49	30	54
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	9	43,56	42	6,33	34	54
		DCM	4	45,5	44,5	4,8	41	52
		KHK	5	42	42	7,48	34	54
CIBIS II Follow up	vor Beh.	gesamt	4	47	47	7,3	39	55
		DCM	3	45,67	43	8,33	39	55
		KHK	1	51	51		51	53
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	4	50,50	49,50	4,8	46	57
		DCM	3	50,33	48	5,86	46	57
		KHK	1	51	51		51	51
CIBIS II Placebo	vor Beh.	gesamt	6	48,83	47	6,65	42	60
		DCM	5	49,8	48	6,94	42	60
		KHK	1	44	44		44	44
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	6	43,5	42,5	4,32	40	52
		DCM	5	41,8	42	1,3	40	43
		KHK	1	52	52		52	52

Tabelle 4.3: Linksatriale Durchmesser (LAD) aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben

In der Abbildung 4.5. und in Tabelle 4.4. sind die Ergebnisse der Veränderungen der linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser dargestellt.

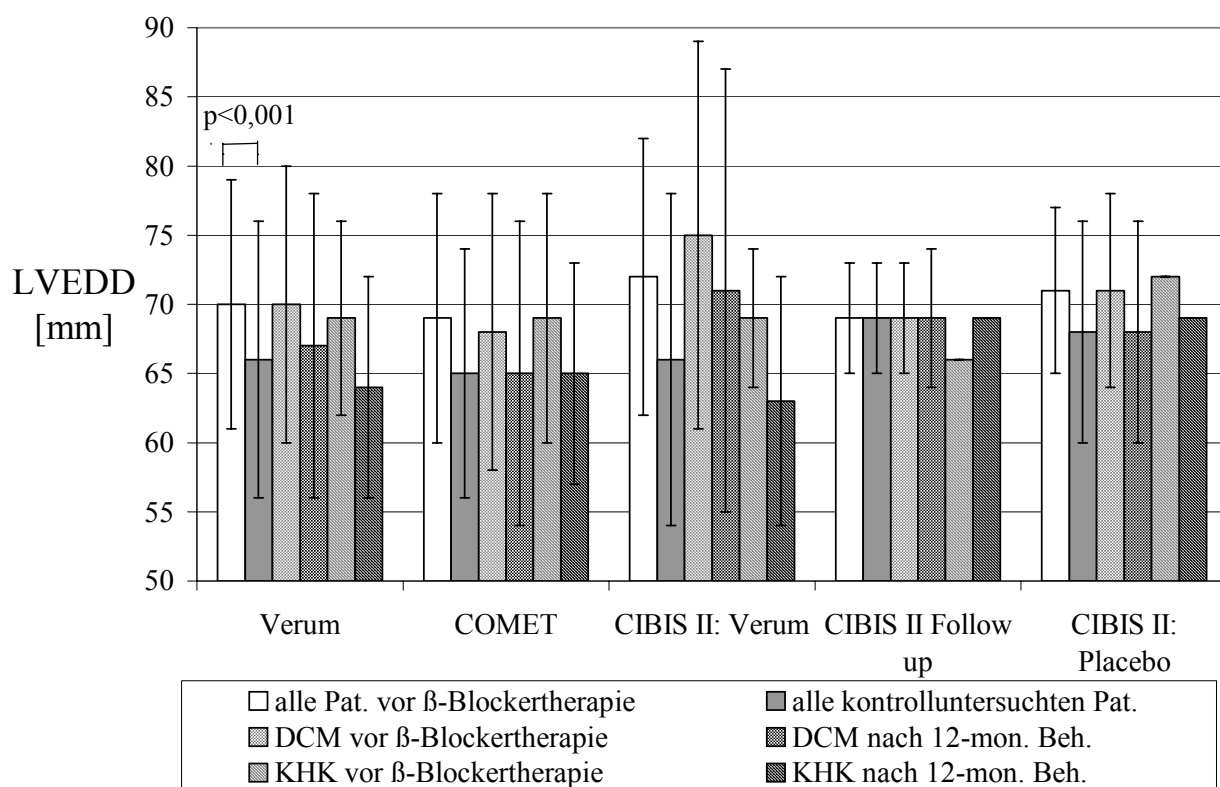


Abb. 4.5: Mittelwerte und Standardabweichungen der linksventrikulären end-diastolischen Durchmesser (LVEDD) aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Dargestellt sind jeweils Säulenpaare, die erste Säule zeigt die Mittelwerte vor der Behandlung, die zweite Säule die Mittelwerte nach 12-monatiger Behandlung

			n =	Mittel- wert [mm]	Median [mm]	Standard- abw. [mm]	Min [mm]	Max [mm]
Verum- pat.	vor Beh.	gesamt	28	69,54	71	8,63	49	95
		DCM	16	70,25	71,5	9,91	49	95
		KHK	12	68,58	67	6,86	59	84
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	28	65,82	66	9,76	44	92
		DCM	16	67	66	11,06	44	92
		KHK	12	64,25	64,5	7,89	54	78
COMET	vor Beh.	gesamt	15	68,53	71	8,98	49	84
		DCM	9	68,33	72	9,59	49	79
		KHK	6	68,83	68,5	8,84	59	84
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	15	64,73	66	9,4	44	80
		DCM	9	64,67	66	10,7	44	80
		KHK	6	64,83	65	8,01	54	78
CIBIS II Verum	vor Beh.	gesamt	9	71,67	71	9,87	63	95
		DCM	4	75,25	71,5	13,77	63	95
		KHK	5	68,8	68	5,45	64	77
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	9	66,33	65	12,44	54	92
		DCM	4	71	69	15,87	54	92
		KHK	5	62,6	60	9,02	54	77
CIBIS II Follow up	vor Beh.	gesamt	4	58,5	67	3,7	66	74
		DCM	3	69,33	67	4,04	67	74
		KHK	1	66	66		66	66
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	4	68,75	67,5	3,77	66	74
		DCM	3	68,67	66	4,62	66	74
		KHK	1	69	69		69	69
CIBIS II Placebo	vor Beh.	gesamt	6	70,83	73	6,4	62	78
		DCM	5	70,60	74	7,13	62	78
		KHK	1	72	72		72	72
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	6	68,33	68	7,53	58	79
		DCM	5	68,2	67	8,41	58	79
		KHK	1	69	69		69	69

Tabelle 4.4: Linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben

Abbildung 4.6. und Tabelle 4.5. zeigen die Veränderungen der linksventrikulären endsystolischen Durchmesser vor und während der Behandlung.

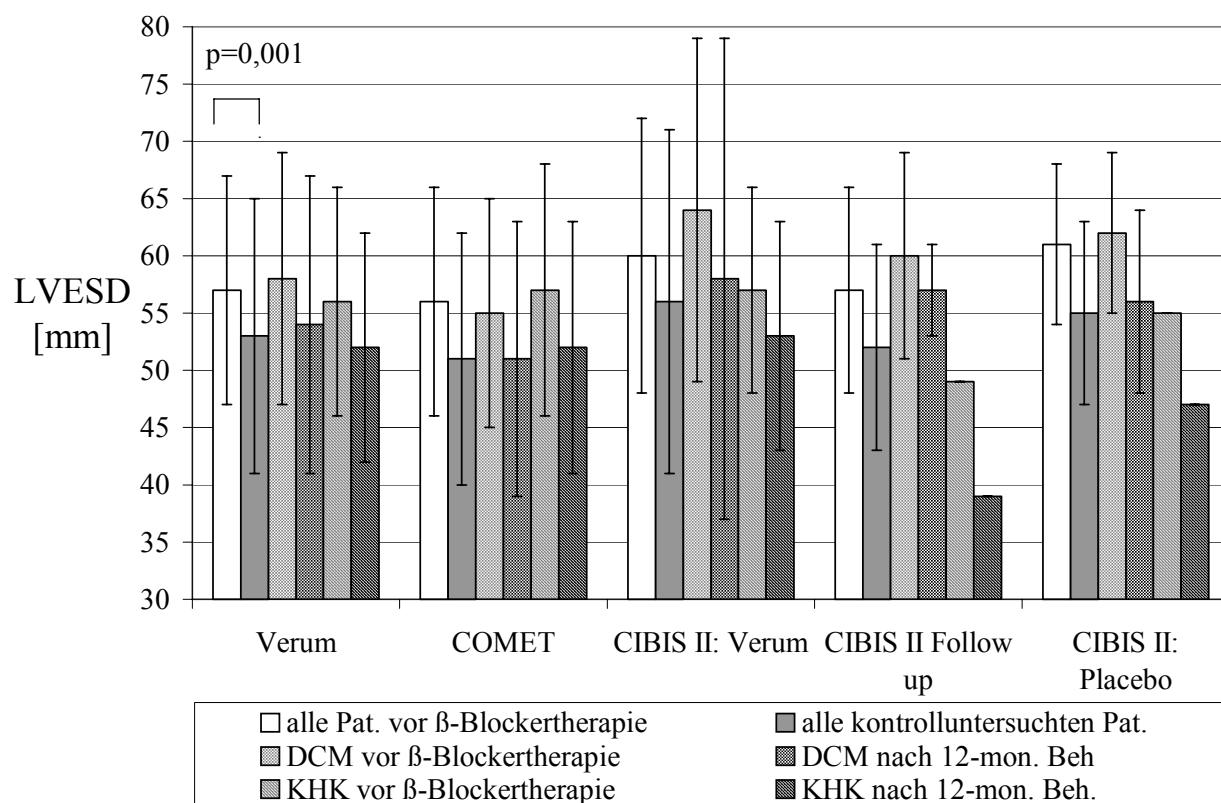


Abb. 4.6: Mittelwerte und Standardabweichungen der linksventrikulären endsystolischen Durchmesser (LVESD) aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Dargestellt sind jeweils Säulenpaare, die erste Säule zeigt die Mittelwerte vor der Behandlung, die zweite Säule die Mittelwerte nach 12-monatiger Behandlung

			n =	Mittelwert [mm]	Median [mm]	Standard- abw. [mm]	Min [mm]	Max [mm]
Verum- pat.	vor Beh.	gesamt	28	57,32	59,5	10,24	39	84
		DCM	16	58,13	60,5	10,97	39	84
		KHK	12	56,25	55,5	9,55	41	74
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	28	52,82	53	12,03	31	83
		DCM	16	53,75	53	13,45	31	83
		KHK	12	51,58	51	10,28	39	68
COMET	vor Beh.	gesamt	15	55,73	57	10,04	39	74
		DCM	9	55,22	59	9,95	39	67
		KHK	6	56,5	55,5	11,08	41	74
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	15	51,33	52	11,37	31	72
		DCM	9	50,78	52	12,36	31	72
		KHK	6	52,17	53	10,78	39	66
CIBIS II Verum	vor Beh.	gesamt	9	60,11	60	11,53	48	84
		DCM	4	63,5	60,5	14,71	49	84
		KHK	5	57,4	60	9,1	48	70
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	9	55,56	54	14,71	36	83
		DCM	4	58,25	57	20,6	36	83
		KHK	5	53,4	54	10,06	43	68
CIBIS II Follow up	vor Beh.	gesamt	4	57	55,5	9,13	49	68
		DCM	3	59,67	61	9,07	50	68
		KHK	1	49	49		49	49
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	4	52,25	55	9,46	39	60
		DCM	3	56,67	58	4,16	52	60
		KHK	1	39	39		39	39
CIBIS II Placebo	vor Beh.	gesamt	6	60,83	61	7,05	52	69
		DCM	5	62	65	7,21	52	69
		KHK	1	55	55		55	55
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	6	54,67	52	8,04	47	66
		DCM	5	56,2	54	7,95	48	66
		KHK	1	47	47		47	47

Tabelle 4.5: Linksventrikuläre endsystolische Durchmesser (LVESD) aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben

Im Vergleich der einzelnen Untergruppen stiegen die linksatrialen Durchmesser der Patienten der COMET-Gruppe im Mittel an. Bei den DCM-Patienten, die mit Bisoprolol behandelt wurden, kommt es zu keiner wesentlichen oder nur geringen Zunahme der Vorhofgröße. Bei dem Vergleich der Mittelwerte der linksatrialen Durchmesser der mit Bisoprolol behandelten KHK-Patienten lässt sich eine tendenzielle Verkleinerung im Behandlungszeitraum erkennen. Betrachtet man die Mittelwerte aller mit Verum behandelten Patienten, ergeben sich keine wesentlichen Veränderungen der linksatrialen Diameter. Die Vorhofgröße der DCM-Patienten, die im Beobachtungszeitraum Placebo erhielten, verringert sich im Mittel, wohingegen die Vorhofgröße des mit Placebo behandelten KHK-Patienten eher zunimmt. Vergleicht man die Mittelwerte der linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Diameter, zeigt sich eine signifikante Reduktion der Ventrikeldurchmesser sowohl enddiastolisch als auch endsystolisch in der Verum-Gruppe. Die Verkleinerung der enddiastolischen linksventrikulären Diameter scheint in den Verum-Gruppen bei den Patienten mit koronarer Herzerkrankung ausgeprägter als bei den DCM-Patienten. Der endsystolische linksventrikuläre Durchmesser nimmt bei DCM- und KHK-Patienten nahezu gleich stark ab.

4.2.2. Linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Volumina

Die Ergebnisse der in Ruhe bestimmten linksventrikulären Volumina sind in den Abbildungen 4.7. und 4.8. sowie in den Tabellen 4.6 und 4.7. dargestellt.

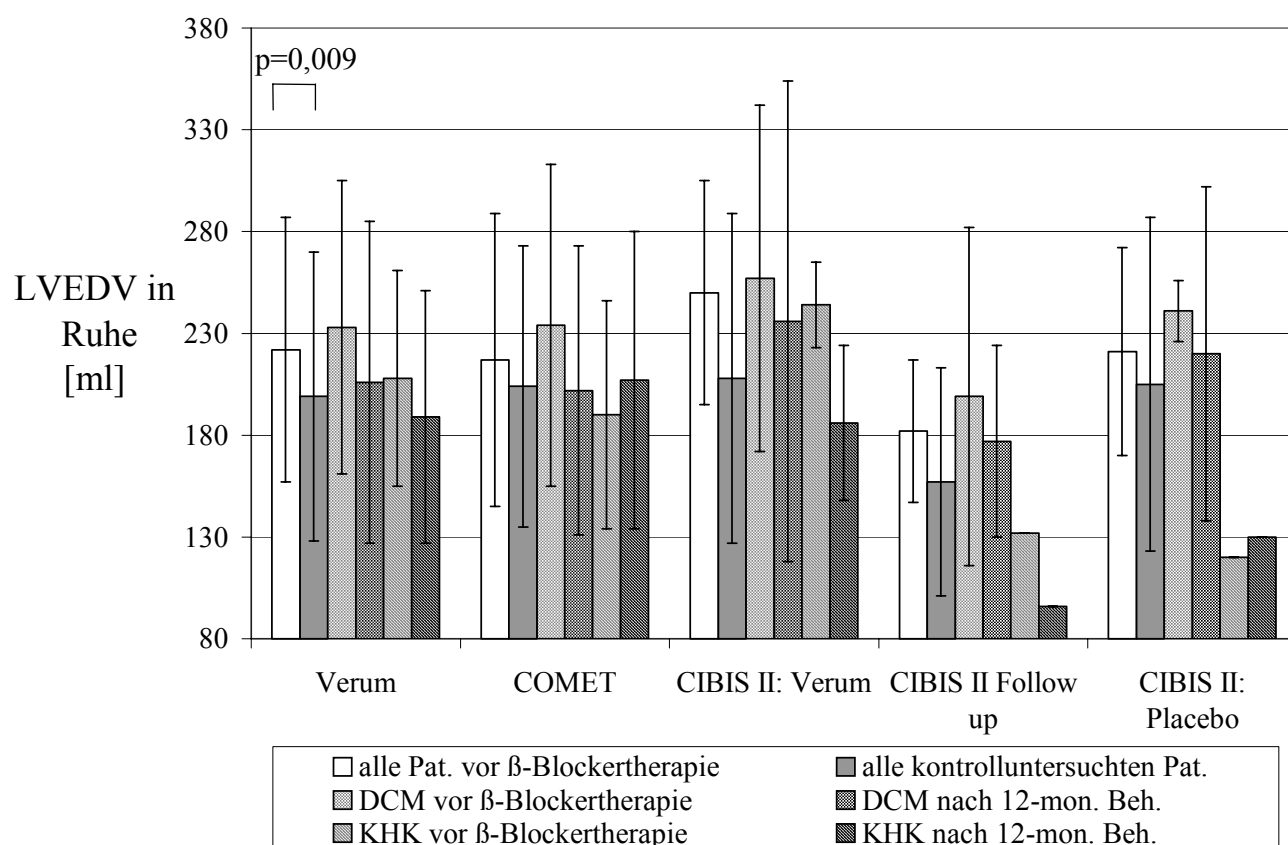


Abb. 4.7: Mittelwerte und Standardabweichungen der linksventrikulären end-diastolischen Volumina (LVEDV) in Ruhe aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Dargestellt sind jeweils Säulenpaare, die erste Säule zeigt die Mittelwerte vor der Behandlung, die zweite Säule die Mittelwerte nach 12-monatiger Behandlung

			n =	Mittel- wert [ml]	Median [ml]	Standard- abw. [ml]	Min [ml]	Max [ml]
Verum- pat.	vor Beh.	gesamt	28	222	211	65	129	381
		DCM	16	233	211	72	129	381
		KHK	12	208	212	53	132	291
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	28	199	194	71	78	402
		DCM	16	206	204	79	78	402
		KHK	12	189	181	62	96	340
COMET	vor Beh.	gesamt	15	217	202	72	129	360
		DCM	9	234	229	79	129	360
		KHK	6	190	175	56	132	291
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	15	204	213	69	78	340
		DCM	9	202	227	71	78	283
		KHK	6	207	202	73	132	340
CIBIS II Verum	vor Beh.	gesamt	9	250	240	55	192	381
		DCM	4	257	228	85	192	381
		KHK	5	244	240	21	216	272
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	9	208	172	81	141	402
		DCM	4	236	200	118	141	402
		KHK	5	186	172	38	143	243
CIBIS II Follow up	vor Beh.	gesamt	4	182	193	35	132	211
		DCM	3	199	204	15	181	211
		KHK	1	132	132		132	132
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	4	157	160	56	96	211
		DCM	3	177	197	47	123	211
		KHK	1	96	96		96	96
CIBIS II Placebo	vor Beh.	gesamt	6	221	236	51	120	266
		DCM	5	241	241	17	220	266
		KHK	1	120	120		120	120
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	6	205	187	82	130	363
		DCM	5	220	194	82	155	363
		KHK	1	130	130		130	130

Tabelle 4.6: Linksventrikuläre enddiastolische Volumina (LVEDV) in Ruhe aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben

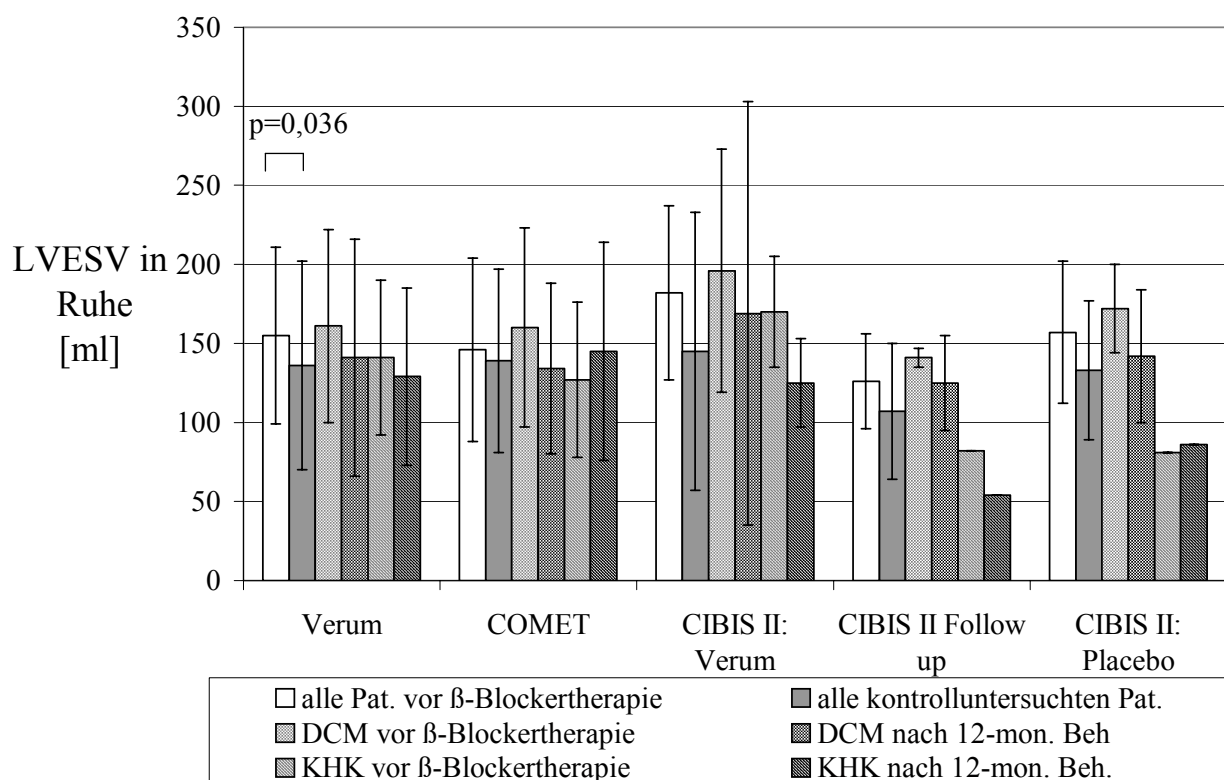


Abb. 4.8: Mittelwerte und Standardabweichungen der linksventrikulären endsystolischen Volumina (LVEDV) in Ruhe aller Patienten, die an der Studie teil-genommen haben. Dargestellt sind jeweils Säulenpaare, die erste Säule zeigt die Mittelwerte vor der Behandlung, die zweite Säule die Mittelwerte nach 12-monatiger Behandlung

			n =	Mittel- wert [ml]	Median [ml]	Standard- abw. [ml]	Min [ml]	Max [ml]
Verum- pat.	vor Beh.	gesamt	28	155	145	57	73	309
		DCM	16	165	149	61	77	309
		KHK	12	141	141	49	73	225
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	28	136	134	66	43	360
		DCM	16	141	142	75	43	360
		KHK	12	129	123	56	54	268
COMET	vor Beh.	gesamt	15	146	126	58	73	290
		DCM	9	160	154	63	77	290
		KHK	6	127	111	49	73	210
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	15	139	151	58	43	268
		DCM	9	134	152	54	43	210
		KHK	6	145	127	69	80	268
CIBIS II Verum	vor Beh.	gesamt	9	182	160	55	140	309
		DCM	4	196	168	77	140	309
		KHK	5	170	160	35	140	225
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	9	145	132	88	70	360
		DCM	4	169	124	135	70	360
		KHK	5	125	132	28	83	155
CIBIS II Follow up	vor Beh.	gesamt	4	126	137	30	82	148
		DCM	3	140	138	6	137	148
		KHK	1	82	82		82	82
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	4	107	114	43	54	149
		DCM	3	125	136	30	91	149
		KHK	1	54	54	0	54	54
CIBIS II Placebo	vor Beh.	gesamt	6	157	164	45	81	203
		DCM	5	172	182	28	140	203
		KHK	1	81	81		81	81
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	6	133	131	44	86	213
		DCM	5	142	136	42	98	213
		KHK	1	86	86	0	86	86

Tabelle 4.7: Linksventrikuläre endsystolische Volumina (LVESV) in Ruhe aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben

Betrachtet man den Vergleich der Mittelwerte der enddiastolischen und endsystolischen Volumina in Ruhe in der Gesamtgruppe aller mit Verum behandelten Patienten, kommt es unter der 12-monatigen Behandlung mit einem β -Rezeptorenblocker zu einer signifikanten Verringerung der enddiastolischen ($p = 0,009$) und endsystolischen ($p = 0,036$) Volumina in Ruhe.

Betrachtet man im Weiteren die Ergebnisse der Untergruppen, so zeigt sich, daß die Reduktion der Volumina bei Patienten mit nicht-ischämischer Genese der Herzinsuffizienz ausgeprägter zu sein scheint, als bei den Patienten mit ischämischer Genese. Es kommt auch in der Patientengruppe der mit Placebo behandelten Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie zu einer geringen Abnahme der Volumina. In der Gruppe der mit Bisoprolol und Placebo behandelten Patienten mit koronarer Herzerkrankung kommt es ebenfalls zu einer Reduktion der enddiastolischen und endsystolischen Volumina. Bei den KHK-Patienten, die im Rahmen der COMET-Studie behandelt wurden, zeigt sich im Mittel, ebenso wie bei dem KHK-Patienten, der Placebo erhielt, eine Zunahme der endsystolischen und enddiastolischen Volumina. Aufgrund der geringen Patientenzahlen wurde in diesen Gruppen jedoch auf eine Signifikanzberechnung verzichtet.

4.2.3. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion in Ruhe

Die Veränderungen der biplan ermittelten linksventrikulären Ejektionsfraktion sind in der Abbildung 4.9. und in der Tabelle 4.8. dargestellt.

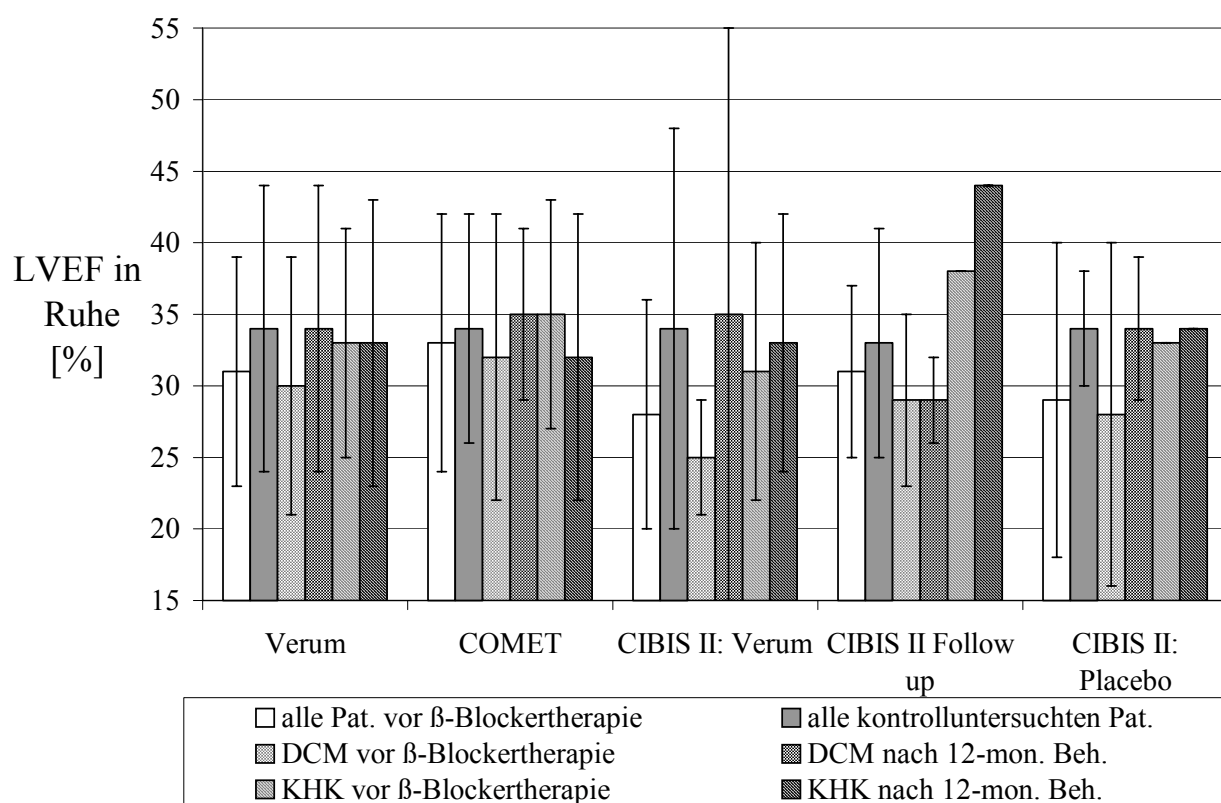


Abb. 4.9: Mittelwerte und Standardabweichungen der biplan ermittelten linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) in Ruhe aller Patienten, die an der Studie teil-genommen haben. Dargestellt sind jeweils Säulenpaare, die erste Säule zeigt die Mittelwerte vor der Behandlung, die zweite Säule die Mittelwerte nach 12-monatiger Behandlung

			n =	Mittel- wert [%]	Median [%]	Standard- abw. [%]	Min [%]	Max [%]
Verum- pat.	vor Beh.	gesamt	28	31,21	30,5	8,28	17	46
		DCM	16	29,75	27,5	8,5	19	46
		KHK	12	33,17	33,5	7,91	17	44
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	28	33,5	34	9,81	11	53
		DCM	16	33,61	32	10,34	11	53
		KHK	12	33,08	34,5	9,51	17	45
COMET	vor Beh.	gesamt	15	33,13	34	8,97	20	46
		DCM	9	32,22	34	10,05	20	46
		KHK	6	34,5	35,5	7,74	24	44
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	15	33,53	35	7,85	20	45
		DCM	9	34,78	35	6,26	26	45
		KHK	6	31,67	32	10,15	20	45
CIBIS II Verum	vor Beh.	gesamt	9	28	28	7,53	17	41
		DCM	4	24,75	25,5	4,35	19	29
		KHK	5	30,6	32	8,96	17	41
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	9	33,78	34	13,93	11	53
		DCM	4	35,25	38,5	19,91	11	53
		KHK	5	32,6	34	9,32	17	42
CIBIS II Follow up	vor Beh.	gesamt	4	31,25	31,5	6,4	24	38
		DCM	3	29	28	5,57	24	35
		KHK	1	38	38		38	38
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	4	32,75	30,5	7,8	26	44
		DCM	3	29	30	2,65	26	31
		KHK	1	44	44		44	44
CIBIS II Placebo	vor Beh.	gesamt	6	29,17	31	10,7	16	41
		DCM	5	28,4	29	11,78	16	41
		KHK	1	33	33		33	33
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	6	34,33	34,5	4,46	29	41
		DCM	5	34,4	35	4,98	29	41
		KHK	1	34	34		34	34

Tabelle 4.8: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) in Ruhe aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben

Es zeigt sich beim Vergleich der Mittelwerte, daß es in der Gesamtgruppe aller mit Verum behandelten Patienten zu einer tendenziellen Zunahme der Ejektionsfraktion kommt, die statistisch jedoch nicht signifikant ist.

Bei den Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, die Bisoprolol erhielten, konnte eine Tendenz zu einer Zunahme der Ejektionsfraktion in Ruhe beobachtet werden. Auch kam es bei den DCM-Patienten, die Placebo einnahmen, zu einer tendenziellen Zunahme der Ejektionsfraktion in Ruhe. Bei den Patienten, die eine koronare Herzerkrankung hatten und mit Bisoprolol behandelt wurden, nahm die Ejektionsfraktion ebenfalls gering zu. In der Gruppe der Patienten mit Herzinsuffizienz ischämischer Genese, die mit Metoprolol oder Carvedilol behandelt wurden, nahm Ejektionsfraktion eher ab, während die DCM-Patienten unter dieser Behandlung im Sinne einer tendenziell höheren Ejektionsfraktion möglicherweise profitierten. Die Ergebnisse der Untergruppen haben jedoch lediglich deskriptiven Charakter, da aufgrund der geringen Fallzahlen in diesen Gruppen auf eine statistische Signifikanzberechnung verzichtet wurde.

4.3. Echokardiographie unter Belastung

4.3.1. Leichte Belastung

4.3.1.1. Linksventrikuläre Volumina bei leichter Belastung

In der Abbildung 4.10. und in der Tabelle 4.9. sind die Ergebnisse der enddiastolischen Volumina bei leichter Belastung zusammengefasst.

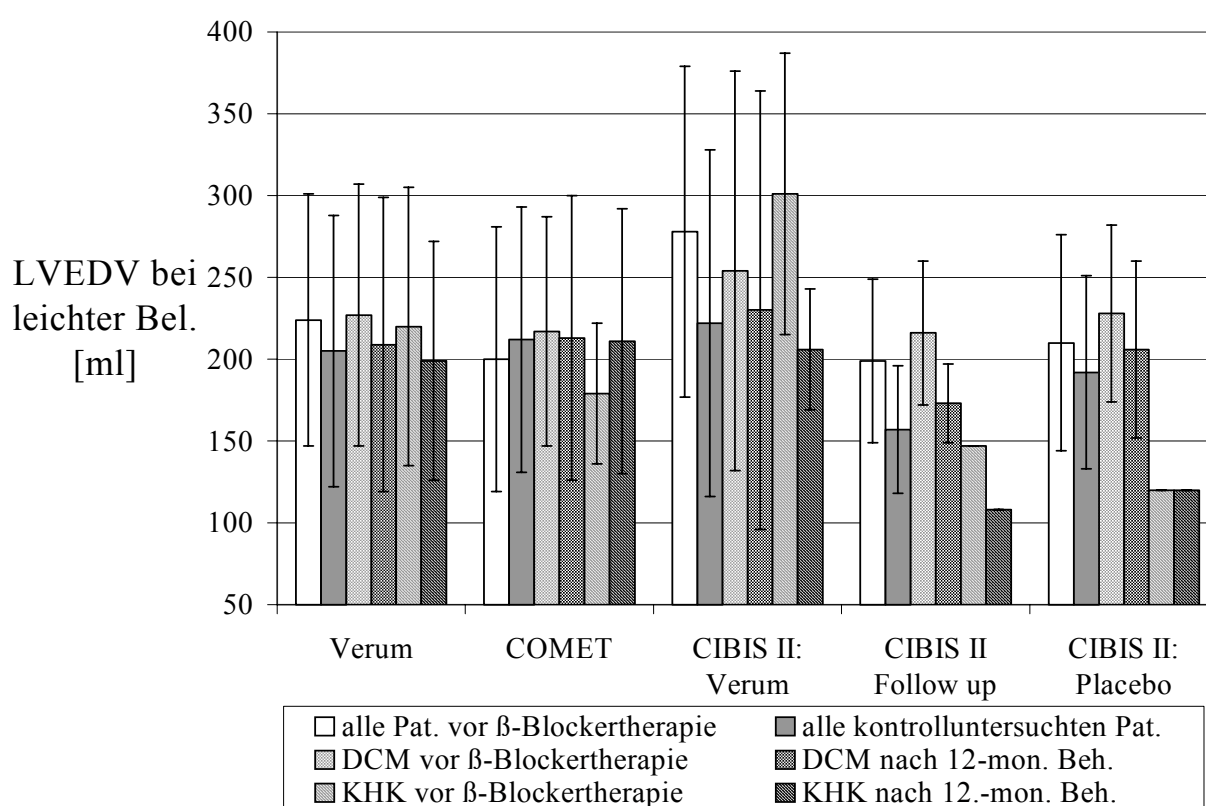


Abb. 4.10: Mittelwerte und Standardabweichungen der linksventrikulären enddiastolischen Volumina (LVEDV) bei leichter Belastung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Dargestellt sind jeweils Säulenpaare, die erste Säule zeigt die Mittelwerte vor der Behandlung, die zweite Säule die Mittelwerte nach 12-monatiger Behandlung

			n =	Mittel- wert [ml]	Median [ml]	Standard- abw. [ml]	Min [ml]	Max [ml]
Verum- pat.	vor Beh.	gesamt	26	224	201	81	105	437
		DCM	15	227	203	80	105	437
		KHK	11	220	199	85	130	420
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	26	205	203	83	77	418
		DCM	15	209	194	90	77	418
		KHK	11	199	212	73	107	333
COMET	vor Beh.	gesamt	14	200	190	62	105	320
		DCM	8	217	211	72	105	320
		KHK	6	179	176	43	130	247
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	14	212	226	81	77	333
		DCM	8	213	227	87	77	313
		KHK	6	211	225	81	107	333
CIBIS II Verum	vor Beh.	gesamt	8	278	240	101	187	437
		DCM	4	254	197	122	187	437
		KHK	4	301	281	86	221	420
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	8	222	206	106	120	418
		DCM	4	230	191	134	120	418
		KHK	4	206	206	37	180	232
CIBIS II Follow up	vor Beh.	gesamt	4	199	194	50	147	262
		DCM	3	216	212	44	175	262
		KHK	1	147	147		147	147
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	4	157	163	39	108	194
		DCM	3	173	181	26	144	194
		KHK	1	108	108		108	108
CIBIS II Placebo	vor Beh.	gesamt	6	210	199	66	120	317
		DCM	5	228	212	54	185	317
		KHK	1	120	120		120	120
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	6	192	187	59	120	291
		DCM	5	206	202	54	150	291
		KHK	1	120	120		120	120

Tabelle 4.9: Linksventrikuläre enddiastolische Volumina (LVEDV) bei leichter Belastung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben

Aus der Abbildung 4.11. und der Tabelle 4.10. gehen die Veränderungen der linksventrikulären endsystolischen Volumina bei leichter Belastung unter der Behandlung hervor.

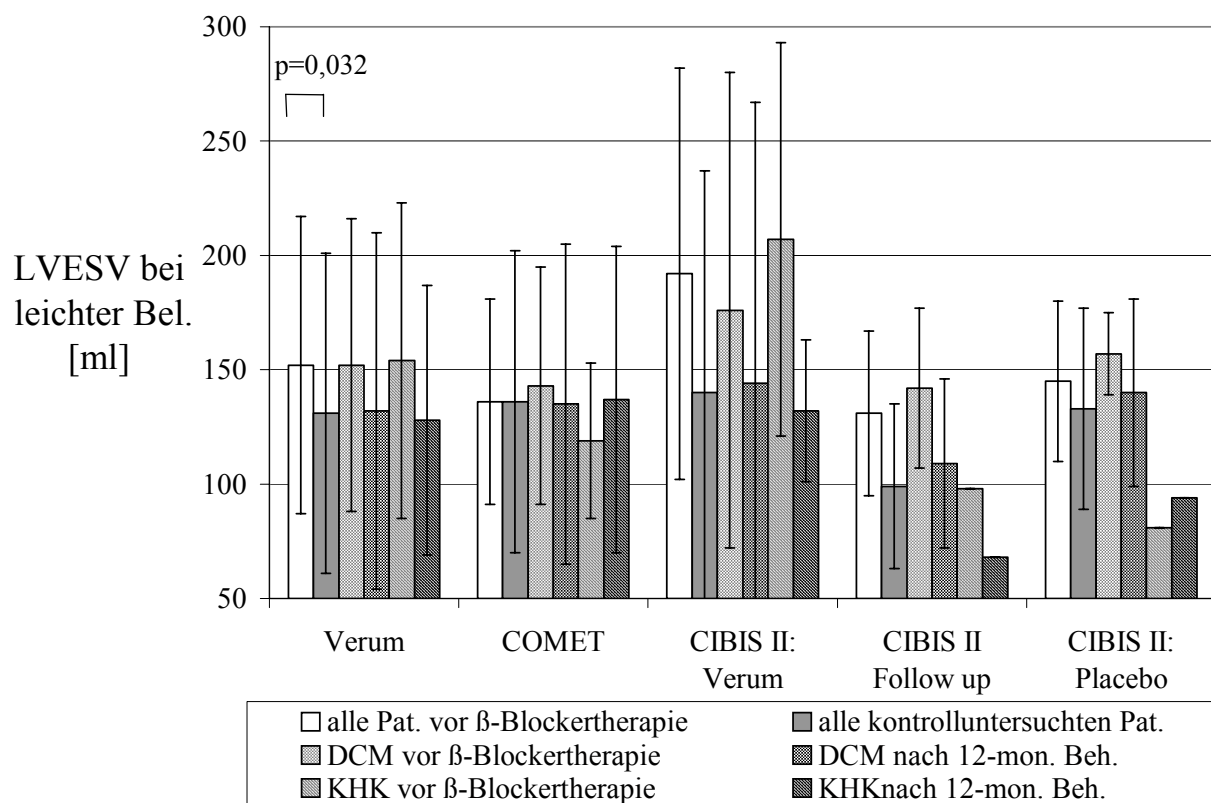


Abb. 4.11: Mittelwerte und Standardabweichungen der linksventrikulären endsystolischen Volumina (LVESV) bei leichter Belastung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Dargestellt sind jeweils Säulenpaare, die erste Säule zeigt die Mittelwerte vor der Behandlung, die zweite Säule die Mittelwerte nach 12-monatiger Behandlung

			n =	Mittel- wert [ml]	Median [ml]	Standard- abw. [ml]	Min [ml]	Max [ml]
Verum- pat.	vor Beh.	gesamt	26	153	130	65	63	332
		DCM	15	152	131	64	63	332
		KHK	11	154	129	69	79	309
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	26	131	122	70	30	318
		DCM	15	132	117	78	30	318
		KHK	11	128	127	59	64	242
COMET	vor Beh.	gesamt	14	136	130	45	63	220
		DCM	8	143	131	52	63	220
		KHK	6	127	124	37	79	171
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	14	136	137	66	30	242
		DCM	8	135	125	70	30	224
		KHK	6	137	137	67	64	242
CIBIS II Verum	vor Beh.	gesamt	8	192	149	90	111	332
		DCM	4	176	126	104	120	332
		KHK	4	207	205	86	111	309
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	8	140	126	97	49	318
		DCM	4	144	104	123	49	318
		KHK	4	132	132	31	110	154
CIBIS II Follow up	vor Beh.	gesamt	4	131	130	36	98	166
		DCM	3	142	158	35	102	166
		KHK	1	98	98		98	98
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	4	99	93	36	68	141
		DCM	3	109	117	37	69	141
		KHK	1	68	68		68	68
CIBIS II Placebo	vor Beh.	gesamt	6	145	154	35	81	177
		DCM	5	157	165	18	133	177
		KHK	1	81	81		81	81
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	6	132	121	41	94	201
		DCM	5	140	136	41	101	201
		KHK	1	94	94		94	94

Tabelle 4.10: Linksventrikuläre endsystolische Volumina (LVESV) bei leichter Belastung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben

Im Vergleich der Mittelwerte, lässt sich eine signifikante Abnahme der endsystolischen Volumina bei leichter Belastung in der Gesamtgruppe der mit Verum behandelten Patienten erkennen ($p = 0,032$). Zusätzlich kann in dieser Gruppe eine Tendenz zur Verminderung der enddiastolischen Volumina bei leichter Belastung beobachtet werden.

Unter der Behandlung mit Bisoprolol nehmen die enddiastolischen und endsystolischen Volumina bei leichter Belastung im Vergleich der Mittelwerte ab. Unter der Behandlung im Rahmen der COMET-Studie kommt es in der Gruppe der Patienten mit koronarer Herzkrankheit dagegen zu einer Zunahme der Volumina bei leichter Belastung. In der Gruppe der Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie ist unter Metoprolol/Carvedilol-Behandlung eine geringe Reduktion der Volumina bei leichter Belastung erkennbar. In der Gruppe der Patienten, die Placebo erhielten, nehmen im Mittel die enddiastolischen und endsystolischen Volumina bei leichter Belastung in der Gruppe der Patienten mit DCM eher ab.

4.3.1.2. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei leichter Belastung

Die Ergebnisse zu den Veränderungen der biplan ermittelten linksventrikulären Ejektionsfraktion bei leichter Belastung gehen aus der Abbildung 4.12. und der Tabelle 4.11. hervor.

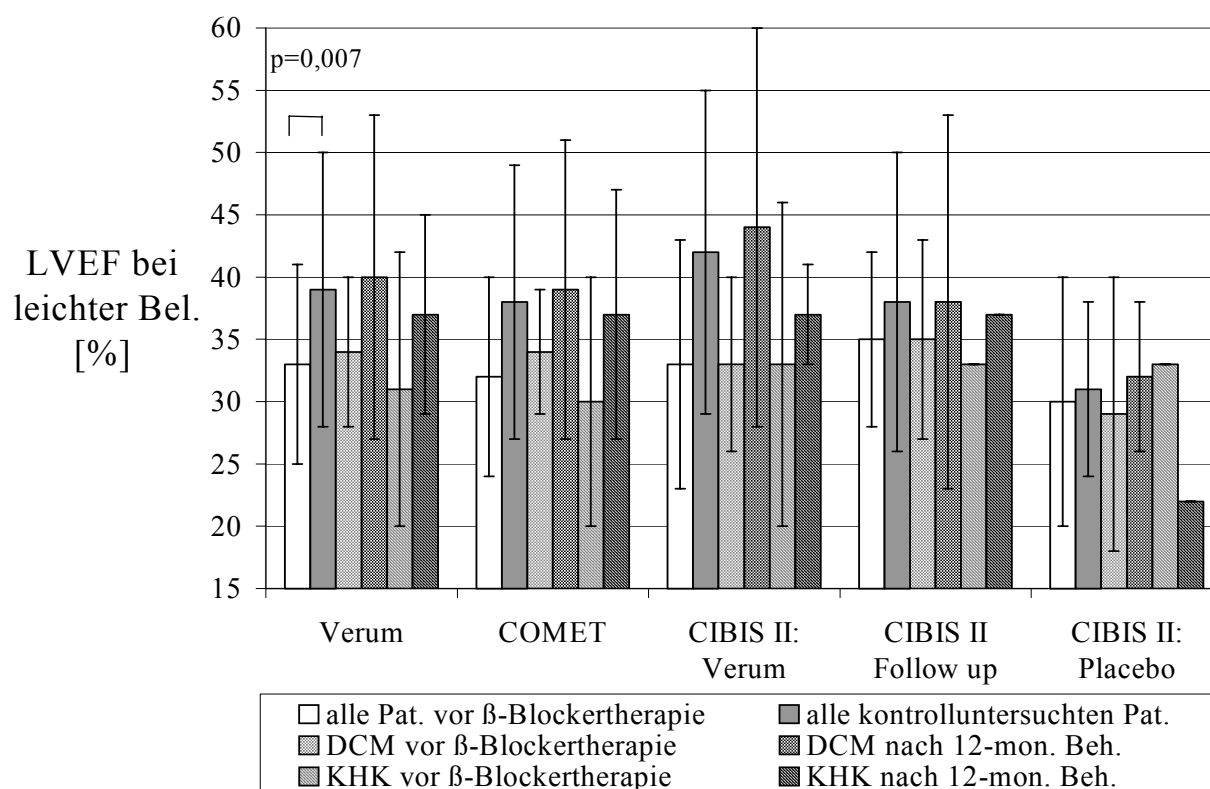


Abb. 4.12: Mittelwerte und Standardabweichungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) bei leichter Belastung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Dargestellt sind jeweils Säulenpaare, die erste Säule zeigt die Mittelwerte vor der Behandlung, die zweite Säule die Mittelwerte nach 12-monatiger Behandlung

			n =	Mittel- wert [%]	Median [%]	Standard- abw. [%]	Min [%]	Max [%]
Verum- pat.	vor Beh.	gesamt	26	32,81	33	8,15	13	50
		DCM	15	34,13	33	5,94	24	44
		KHK	11	31	31	10,51	13	50
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	26	39,08	38,5	11,27	22	61
		DCM	15	40,4	39	13,04	22	61
		KHK	11	36,89	37	7,67	27	49
COMET	vor Beh.	gesamt	14	32,29	32	8,07	13	45
		DCM	8	34,38	33	5,37	28	44
		KHK	6	29,5	29,5	10,62	13	45
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	14	38,36	38	10,79	23	61
		DCM	8	39,38	38	12,16	23	61
		KHK	6	37	36	9,57	27	49
CIBIS II Verum	vor Beh.	gesamt	8	32,88	33	9,72	20	50
		DCM	4	33	34	7,07	24	40
		KHK	4	32,75	30,5	13,05	20	50
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	8	42	39	13,4	24	59
		DCM	4	44,25	47	16,38	24	59
		KHK	4	36,5	36,5	3,54	34	39
CIBIS II Follow up	vor Beh.	gesamt	4	34,5	35	6,76	26	42
		DCM	3	35	37	8,19	26	42
		KHK	1	33	33		33	33
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	4	37,75	38,5	12,34	22	52
		DCM	3	38	40	15,1	22	52
		KHK	1	37	37		37	37
CIBIS II Placebo	vor Beh.	gesamt	6	39,83	27	9,83	21	48
		DCM	5	29,2	26	10,85	21	48
		KHK	1	33	33		33	33
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	6	30,67	30,50	6,8	22	42
		DCM	5	32,4	31	5,94	26	42
		KHK	1	22	22		22	22

Tabelle 4.11: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) bei leichter Belastung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben

In der Gesamtgruppe der mit Verum behandelten Patienten nimmt die Ejektionsfraktion bei leichter Belastung im Behandlungszeitraum signifikant zu ($p = 0,007$). Unter Placebo-Behandlung kommt es in der Gruppe der Patienten mit DCM zu einer tendenziellen Zunahme der Ejektionsfraktion bei leichter Belastung, der KHK-Patient unter Placebo-Behandlung zeigte eine Abnahme der Ejektionsfraktion bei leichter Belastung.

4.3.2. Submaximale Belastung

4.3.2.1. Linksventrikuläre Volumina bei submaximaler Belastung

Die Ergebnisse der Veränderungen der linksventrikulären enddiastolischen Volumina unter der Behandlung bei submaximaler Belastung sind in der Abbildung 4.13. und in der Tabelle 4.12. dargestellt.

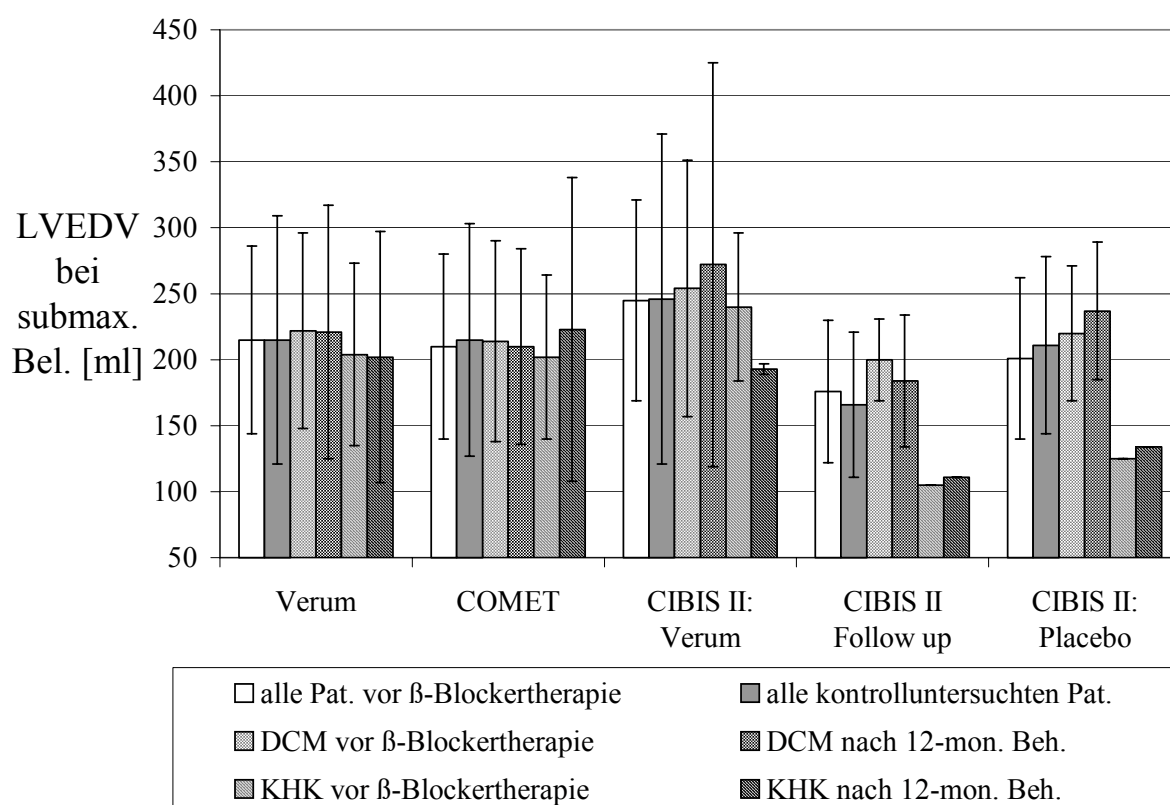


Abb. 4.13: Mittelwerte und Standardabweichungen der linksventrikulären enddiastolischen Volumina (LVEDV) bei submaximaler Belastung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Dargestellt sind jeweils Säulenpaare, die erste Säule zeigt die Mittelwerte vor der Behandlung, die zweite Säule die Mittelwerte nach 12-monatiger Behandlung

			N =	Mittel- wert [ml]	Median [ml]	Standard- abw. [ml]	Min [ml]	Max [ml]
Verum- pat.	vor Beh.	gesamt	24	215	216	71	84	398
		DCM	15	222	215	74	84	398
		KHK	9	204	226	69	105	302
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	24	215	197	94	94	482
		DCM	15	221	217	96	94	482
		KHK	9	202	193	95	105	411
COMET	vor Beh.	gesamt	13	210	217	70	84	315
		DCM	8	214	214	76	84	315
		KHK	5	202	227	67	127	264
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	13	215	217	88	94	411
		DCM	8	210	225	74	94	305
		KHK	5	223	206	115	105	411
CIBIS II Verum	vor Beh.	gesamt	7	248	226	76	189	398
		DCM	4	254	214	97	189	398
		KHK	3	240	226	56	193	302
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	7	246	193	125	151	482
		DCM	4	272	227	153	151	482
		KHK	3	193	193	4	190	197
CIBIS II Follow up	vor Beh.	gesamt	4	176	190	54	105	219
		DCM	3	200	215	31	134	219
		KHK	1	105	105		105	105
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	4	166	163	55	111	227
		DCM	3	184	196	50	129	227
		KHK	1	111	111		111	111
CIBIS II Placebo	vor Beh.	gesamt	5	201	186	61	125	281
		DCM	4	220	214	51	172	281
		KHK	1	125	125		125	125
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	5	211	207	67	134	296
		DCM	4	237	215	52	199	296
		KHK	1	134	134		134	134

Tabelle 4.12: Linksventrikuläre enddiastolische Volumina (LVEDV) bei submaximaler Belastung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben

Die Ergebnisse zu den linksventrikulären endsystolischen Volumina bei submaximaler Belastung gehen aus der Abbildung 4.14. und der Tabelle 4.13. hervor.

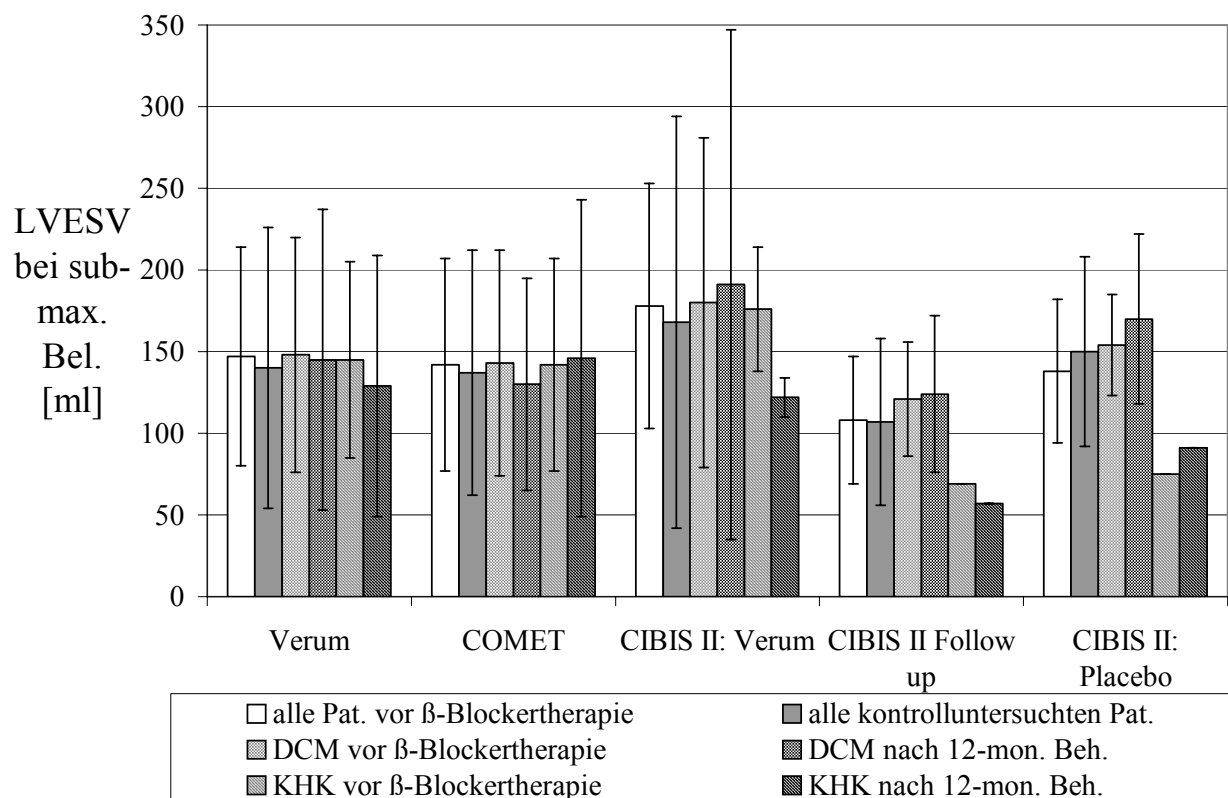


Abb. 4.14: Mittelwerte und Standardabweichungen der linksventrikulären endsystolischen Volumina (LVEDV) bei submaximaler Belastung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Dargestellt sind jeweils Säulenpaare, die erste Säule zeigt die Mittelwerte vor der Behandlung, die zweite Säule die Mittelwerte nach 12-monatiger Behandlung

			n =	Mittel- wert [ml]	Median [ml]	Standard- abw. [ml]	Min [ml]	Max [ml]
Verum- pat.	vor Beh.	gesamt	24	147	136	67	31	328
		DCM	15	148	134	72	31	328
		KHK	9	145	139	60	63	209
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	24	140	126	86	21	407
		DCM	15	145	135	92	21	407
		KHK	9	129	115	80	57	309
COMET	vor Beh.	gesamt	13	142	139	65	31	242
		DCM	8	143	147	69	31	242
		KHK	5	142	139	65	63	209
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	13	137	126	75	21	309
		DCM	8	130	140	65	21	216
		KHK	5	146	117	97	66	309
CIBIS II Verum	vor Beh.	gesamt	7	178	162	75	113	328
		DCM	4	180	140	101	113	328
		KHK	3	176	184	38	134	209
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	7	168	122	126	61	407
		DCM	4	191	147	156	61	407
		KHK	3	122	122	12	113	131
CIBIS II Follow up	vor Beh.	gesamt	4	108	103	39	69	156
		DCM	3	121	121	35	86	156
		KHK	1	69	69		69	69
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	4	107	103	51	57	166
		DCM	3	124	135	50	72	166
		KHK	1	57	57		57	57
CIBIS II Placebo	vor Beh.	gesamt	5	138	143	44	75	196
		DCM	4	154	149	31	122	196
		KHK	1	75	75		75	75
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	5	150	141	58	91	228
		DCM	4	170	156	52	127	228
		KHK	1	91	91		91	91

Tabelle 4.13: Linksventrikuläre endsystolische Volumina (LVESV) bei submaximaler Belastung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben

Die enddiastolischen und endsystolischen Volumina zeigen in allen Therapiegruppen keine wesentlichen Veränderungen bei submaximaler Belastung. Lediglich die Patienten mit KHK, die mit Bisoprolol behandelt wurden, zeigen eine tendenzielle Abnahme der Volumina unter submaximaler Belastung.

4.3.2.2. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei submaximaler Belastung

Dargestellt in der Abbildung 4.15. und in der Tabelle 4.14. sind die Ergebnisse der Veränderungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion bei submaximaler Belastung.

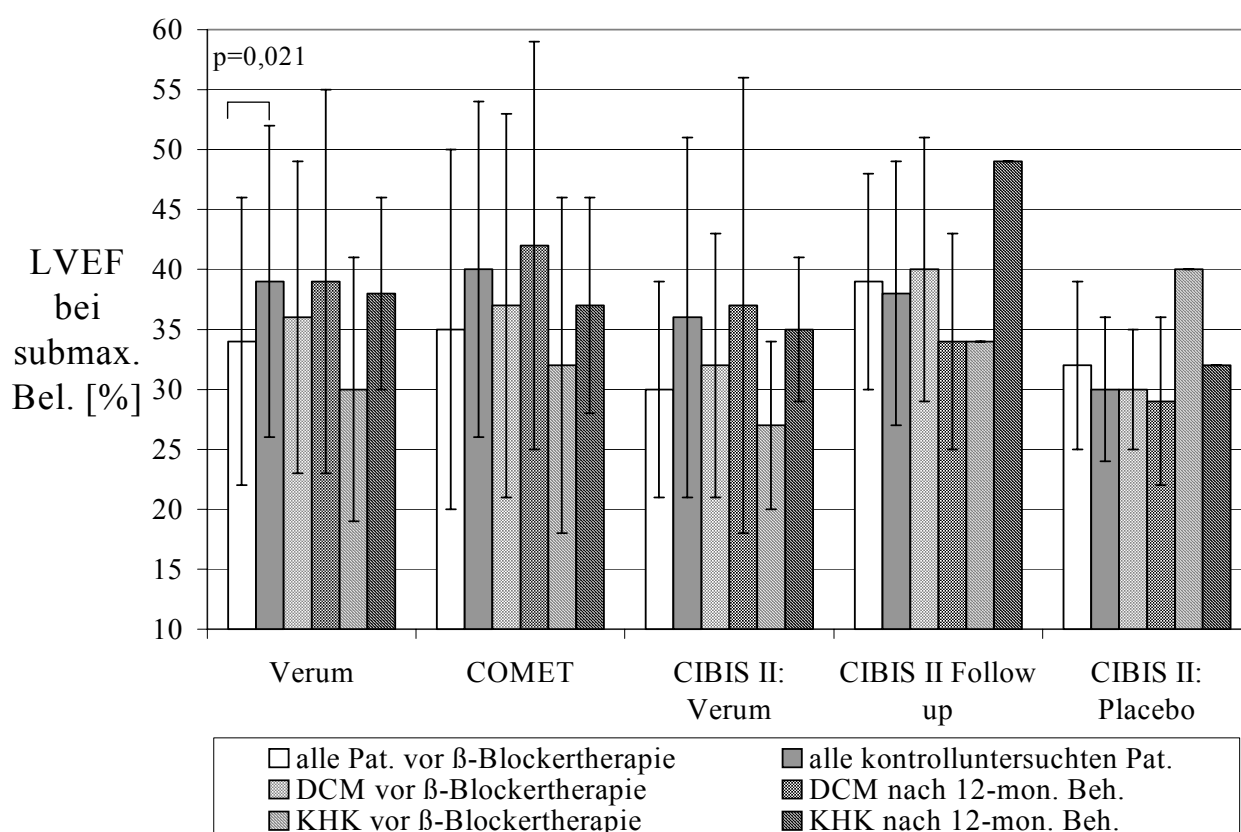


Abb. 4.15: Mittelwerte und Standardabweichungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) bei submaximaler Belastung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Dargestellt sind jeweils Säulenpaare, die erste Säule zeigt die Mittelwerte vor der Behandlung, die zweite Säule die Mittelwerte nach 12-monatiger Behandlung

			n =	Mittel- wert [%]	Median [%]	Standard- abw. [%]	Min [%]	Max [%]
Verum- pat.	vor Beh.	gesamt	24	34,13	32,5	12,43	16	64
		DCM	15	36,33	37	13,16	16	64
		KHK	9	30,44	30	10,79	19	53
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	24	38,7	38	13,29	15	78
		DCM	15	39	37	15,6	15	78
		KHK	9	38,13	38,5	8,2	25	49
COMET	vor Beh.	gesamt	13	35,08	34	14,51	16	64
		DCM	8	37	35,5	15,46	16	64
		KHK	5	32	26	13,93	19	53
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	13	40	38	14,017	24	78
		DCM	8	41,75	39,5	17,1	24	78
		KHK	5	37,2	38	8,61	25	47
CIBIS II Verum	vor Beh.	gesamt	7	29,71	30	9,39	18	44
		DCM	4	32	33	11,43	18	44
		KHK	3	26,67	30	6,66	19	31
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	7	36,33	35	14,68	15	59
		DCM	4	37	37	18,62	15	59
		KHK	3	35	35	5,66	31	39
CIBIS II Follow up	vor Beh.	gesamt	4	38,75	39,5	9,36	28	48
		DCM	3	40,33	45	10,79	28	48
		KHK	1	34	34		34	34
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	4	38	38	10,65	27	49
		DCM	3	34,33	31	9,45	27	45
		KHK	1	49	49		49	49
CIBIS II Placebo	vor Beh.	gesamt	5	31,6	30	6,58	23	40
		DCM	4	29,5	29,5	5,32	23	36
		KHK	1	40	40		40	40
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	5	29,75	30	5,56	23	36
		DCM	4	29	28	6,56	23	36
		KHK	1	32	32		32	32

Tabelle 4.14: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) bei submaximaler Belastung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben

Die Ejektionsfraktion bei submaximaler Belastung in der Gesamtgruppe der mit Verum behandelten Patienten verbessert sich nach 12-monatiger Behandlung signifikant ($p = 0,021$), während sich in der Placebogruppe eine Verschlechterung der Ejektionsfraktion abzeichnete.

4.3.3. Maximale Belastung

4.3.3.1. Linksventrikuläre Volumina bei maximaler Belastung

Die Ergebnisse der linksventrikulären enddiastolischen Volumina bei maximaler Belastung vor und unter β -Blockertherapie bzw. Placebobehandlung sind in der Abbildung 4.16. und in der Tabelle 4.15. dargestellt.

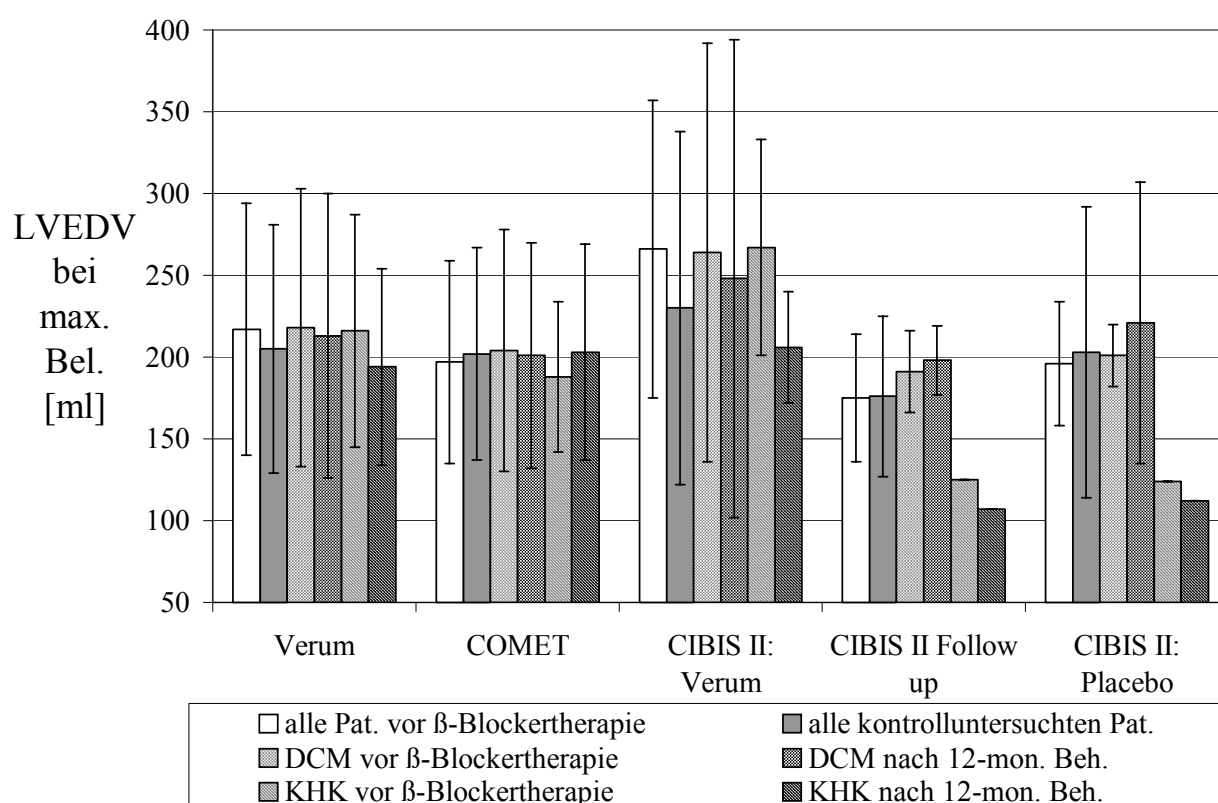


Abb. 4.16: Mittelwerte und Standardabweichungen der linksventrikulären enddiastolischen Volumina (LVEDV) bei maximaler Belastung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Dargestellt sind jeweils Säulenpaare, die erste Säule zeigt die Mittelwerte vor der Behandlung, die zweite Säule die Mittelwerte nach 12-monatiger Behandlung

			n =	Mittel- wert [ml]	Median [ml]	Standard- abw. [ml]	Min [ml]	Max [ml]
Verum- pat.	vor Beh.	gesamt	27	217	207	77	52	455
		DCM	15	218	207	85	52	455
		KHK	12	216	205	70	125	347
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	25	205	200	76	88	464
		DCM	15	213	206	87	88	464
		KHK	10	194	199	60	107	319
COMET	vor Beh.	gesamt	14	197	205	62	52	300
		DCM	8	204	211	74	52	300
		KHK	6	188	196	46	127	253
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	14	202	201	65	88	319
		DCM	8	201	216	69	88	276
		KHK	6	203	201	66	129	319
CIBIS II Verum	vor Beh.	gesamt	9	266	246	91	172	455
		DCM	4	264	210	128	182	455
		KHK	5	267	264	66	172	347
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	7	230	198	108	149	464
		DCM	4	248	190	146	149	464
		KHK	3	206	198	34	177	243
CIBIS II Follow up	vor Beh.	gesamt	4	175	177	39	125	219
		DCM	3	191	185	25	170	219
		KHK	1	125	125		125	125
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	4	176	190	49	107	214
		DCM	3	198	206	21	175	214
		KHK	1	107	107		107	107
CIBIS II Placebo	vor Beh.	gesamt	5	186	197	38	124	222
		DCM	4	201	202	19	176	222
		KHK	1	124	124		124	124
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	6	203	187	89	112	373
		DCM	5	221	189	86	159	273
		KHK	1	112	112		112	112

Tabelle 4.15: Linksventrikuläre enddiastolische Volumina (LVEDV) bei maximaler Belastung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben

Abbildung 4.17. und Tabelle 4.16. zeigen die Ergebnisse der Veränderungen der linksventrikulären endsystolischen Volumina unter maximaler Belastung während der Behandlung.

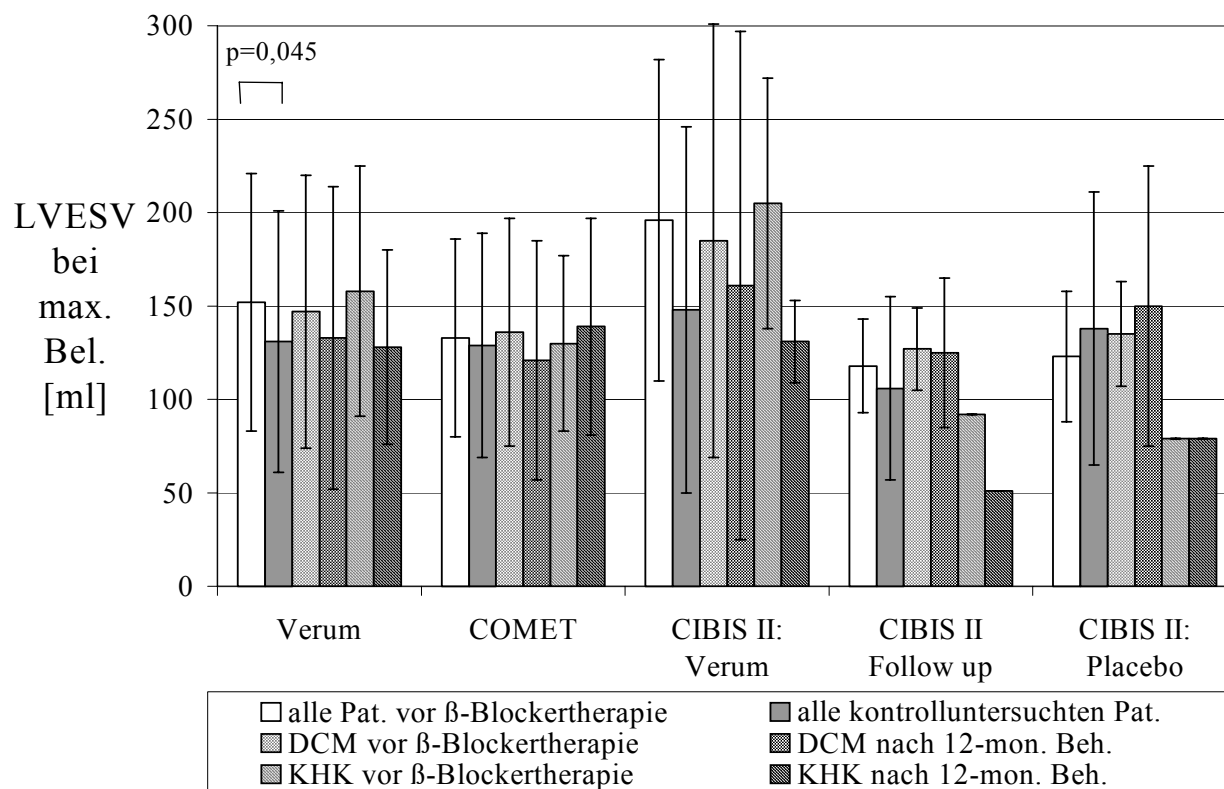


Abb. 4.17: Mittelwerte und Standardabweichungen der linksventrikulären endsystolischen Volumina (LVEDV) bei maximaler Belastung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Dargestellt sind jeweils Säulenpaare, die erste Säule zeigt die Mittelwerte vor der Behandlung, die zweite Säule die Mittelwerte nach 12-monatiger Behandlung

			n =	Mittel- wert [ml]	Median [ml]	Standard- abw. [ml]	Min [ml]	Max [ml]
Verum- pat.	vor Beh.	gesamt	27	152	141	69	15	352
		DCM	15	147	137	73	15	352
		KHK	12	158	156	67	62	274
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	27	131	131	70	28	359
		DCM	15	133	143	81	28	359
		KHK	12	128	123	52	51	238
COMET	vor Beh.	gesamt	14	133	141	53	15	210
		DCM	8	136	141	61	15	210
		KHK	6	130	133	47	62	185
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	14	129	132	60	28	238
		DCM	8	121	130	64	28	189
		KHK	6	139	132	58	71	238
CIBIS II Verum	vor Beh.	gesamt	9	196	168	86	88	352
		DCM	4	185	151	116	88	352
		KHK	5	205	221	67	115	274
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	9	148	131	98	59	359
		DCM	4	161	114	136	59	359
		KHK	5	131	131	22	109	154
CIBIS II Follow up	vor Beh.	gesamt	4	118	119	25	92	141
		DCM	3	127	137	22	101	141
		KHK	1	92	92		92	92
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	4	106	111	49	51	151
		DCM	3	125	144	40	79	151
		KHK	1	51	51		51	51
CIBIS II Placebo	vor Beh.	gesamt	6	123	119	35	79	167
		DCM	5	135	133	28	105	167
		KHK	1	79	79		79	79
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	6	138	119	73	79	281
		DCM	5	150	122	75	91	281
		KHK	1	79	79		79	79

Tabelle 4.16: Linksventrikuläre endsystolische Volumina (LVESV) bei maximaler Belastung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben

In der Gesamtgruppe aller mit Verum behandelten Patienten erkennt man im Vergleich der Mittelwerte, eine signifikante Abnahme der linksventrikulären endsystolischen Volumina unter maximaler Belastung ($p = 0,045$).

Betrachtet man die Untergruppen, so lässt sich im Vergleich der Mittelwerte bei den mit Bisoprolol behandelten KHK- und DCM-Patienten eine Abnahme der enddiastolischen und endsystolischen Volumina unter maximaler Belastung erkennen. In der COMET-Gruppe zeigen die DCM-Patienten tendenziell eine geringe Abnahme und die KHK-Patienten eine geringe Zunahme der Volumina.

4.3.3.2. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei maximaler Belastung

Aus der Abbildung 4.18. und der Tabelle 4.17. gehen die Veränderungen der Ergebnisse der biplan ermittelten linksventrikulären Ejektionsfraktion bei maximaler Belastung hervor.

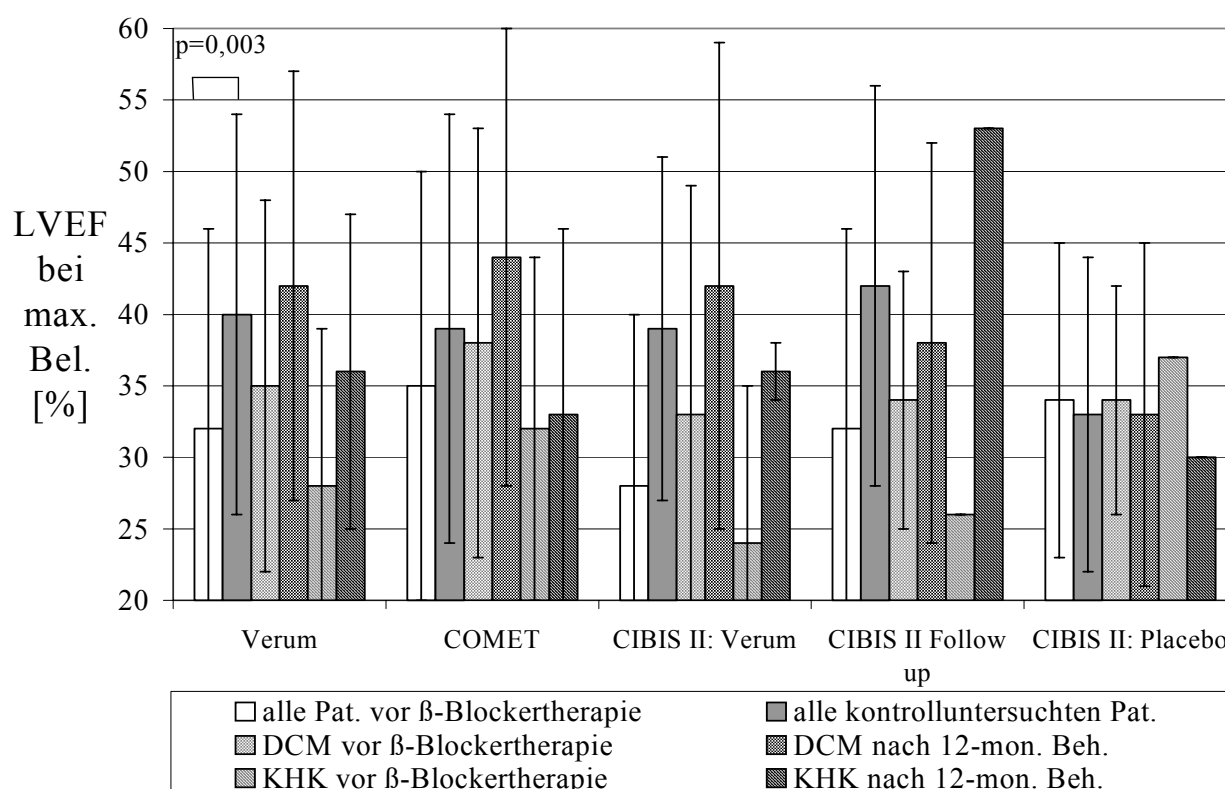


Abb. 4.18: Mittelwerte und Standardabweichungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) bei maximaler Belastung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Dargestellt sind jeweils Säulenpaare, die erste Säule zeigt die Mittelwerte vor der Behandlung, die zweite Säule die Mittelwerte nach 12-monatiger Behandlung

			n =	Mittel- wert [%]	Median [%]	Standard- abw. [%]	Min [%]	Max [%]
Verum- pat.	vor Beh.	gesamt	27	32,26	30	12,71	11	70
		DCM	15	35,4	36	13,42	16	70
		KHK	12	28,33	36,5	11,07	11	51
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	27	39,68	35	13,77	21	68
		DCM	15	42,33	35	14,93	23	68
		KHK	12	35,7	35,5	11,36	21	53
COMET	vor Beh.	gesamt	14	35,21	30,5	13,42	20	70
		DCM	8	37,5	33	14,7	25	70
		KHK	6	32,17	29	12,09	20	51
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	14	39,21	34,5	15,29	21	68
		DCM	8	44,25	39,5	15,92	28	68
		KHK	6	32,5	28	12,58	21	53
CIBIS II Verum	vor Beh.	gesamt	9	27,89	26	13,12	11	52
		DCM	4	32,5	31	16,18	16	52
		KHK	5	24,2	26	10,47	11	35
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	9	39,29	37	12,28	23	61
		DCM	4	41,5	41	16,84	23	61
		KHK	5	36,33	37	2,08	34	38
CIBIS II Follow up	vor Beh.	gesamt	4	31,75	31,5	7,93	24	40
		DCM	3	33,67	37	8,5	24	40
		KHK	1	26	26		26	26
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	4	42	41,5	13,88	30	55
		DCM	3	38,33	30	14,43	30	55
		KHK	1	53	53		53	53
CIBIS II Placebo	vor Beh.	gesamt	6	34,4	37	7,06	25	41
		DCM	5	33,75	34,5	7,97	25	41
		KHK	1	37	37		37	37
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	6	32,67	28,5	10,73	24	52
		DCM	5	33,2	27	11,9	24	52
		KHK	1	30	30		30	30

Tabelle 4.17: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) bei maximaler Belastung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben

Im Vergleich der Mittelwerte der Ejektionsfraktion unter maximaler Belastung lässt sich eine signifikante Zunahme der Ejektionsfraktion auf diesem Belastungsniveau in der Gesamtgruppe aller mit Verum behandelten Patienten erkennen ($p = 0,003$). In der Betrachtung der Untergruppen scheint dieser Effekt bei den mit Bisoprolol behandelten Patienten mit koronarer Herzerkrankung ausgeprägter zu sein als bei den mit Metoprolol/Carvedilol behandelten Patienten mit KHK. In der Placebo-Gruppe ist eine Tendenz zur Verminderung der Ejektionsfraktion unter maximaler Belastung erkennbar.

4.3.4. Kontraktile Reserve

Die kontraktile Reserve ist in verschiedenen Studien als prozentuale Zunahme der Ejektionsfraktionen in Ruhe und unter medikamentöser Belastung mittels Dobutamininfusion beschrieben worden (33, 55). In der vorliegenden Arbeit wurde die kontraktile Reserve aus dem Vergleich der Ruhe-EF und der EF bei leichter Belastung sowie zwischen Ruhe-EF und EF bei submaximaler Belastung berechnet.

In der Abbildung 4.19. und in der Tabelle 4.18. sind die Veränderungen der kontraktilen Reserve zwischen Ruhe und leichter Belastung vor und unter der Behandlung dargestellt.

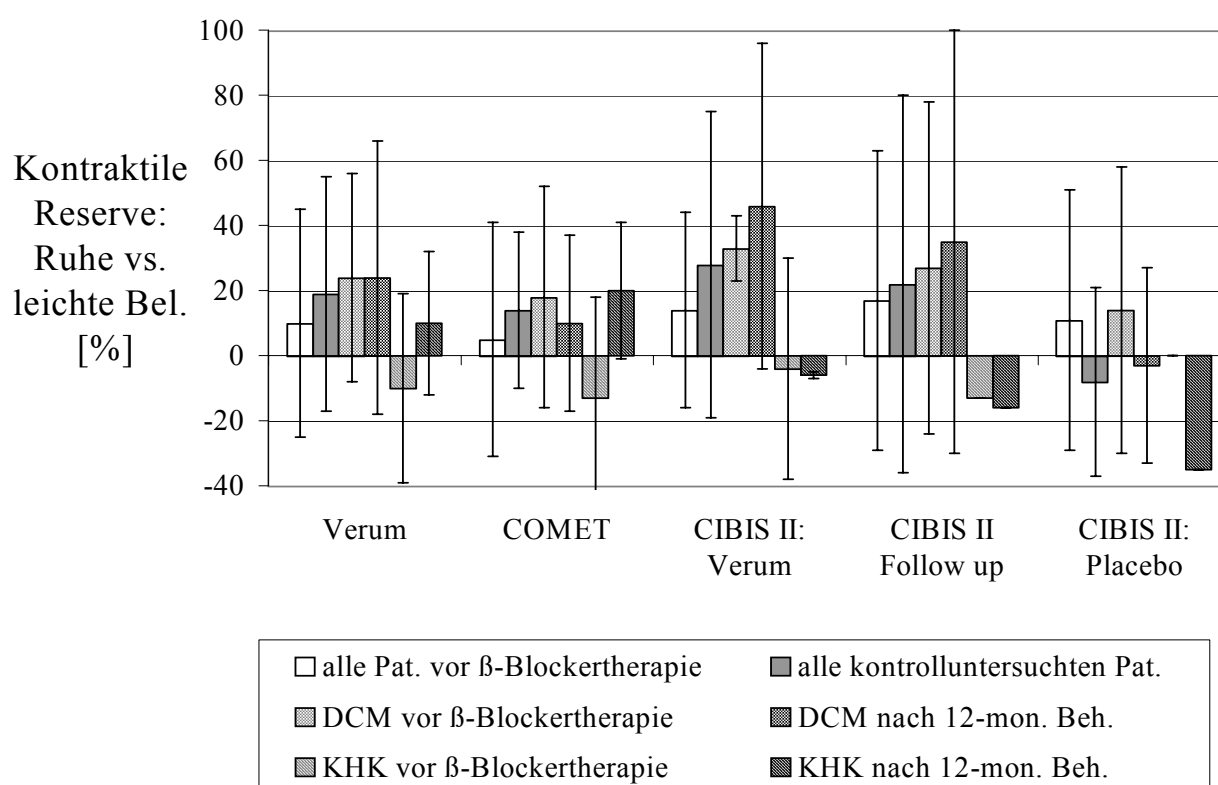


Abb. 4.19: Mittelwerte und Standardabweichungen der kontraktilen Reserve zwischen Ruhe und leichter Belastung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Dargestellt sind jeweils Säulenpaare, die erste Säule zeigt die Mittelwerte vor der Behandlung, die zweite Säule die Mittelwerte nach 12-monatiger Behandlung

			n =	Mittel- wert [%]	Median [%]	Standard- abw. [%]	Min [%]	Max [%]
Verum-pat.	vor Beh.	gesamt	26	9,68	7,69	34,71	-54	75
		DCM	15	24,02	29,17	31,92	-33	75
		KHK	11	-9,86	-13,16	29,27	-54	43
	nach 12-mon. Beh.	gesamt	26	19,03	10,64	36,08	-29	118
		DCM	15	24,22	15,63	42,12	-29	118
		KHK	11	10,38	2,22	22,43	-16	55
COMET	vor Beh.	gesamt	14	4,91	-1,47	35,73	-54	71
		DCM	8	18,45	16	34,33	-33	71
		KHK	6	-13,15	-15,63	31,37	-54	29
	nach 12-mon. Beh.	gesamt	14	14,17	9,2	24,1	-23	59
		DCM	8	9,55	1,39	26,65	-23	59
		KHK	6	20,33	19,82	20,87	-3	55
CIBIS II Verum	vor Beh.	gesamt	8	14,35	26,95	30,43	-38	48
		DCM	4	32,8	28,38	10,3	26	48
		KHK	4	-4,1	-10,89	33,87	-38	43
	nach 12-mon. Beh.	gesamt	8	28,31	11,83	47,44	-7	118
		DCM	4	45,65	29,37	50,49	6	118
		KHK	4	-6,35	-6,35	1,12	-7	-6
CIBIS II Follow up	vor Beh.	gesamt	4	17,07	9,49	45,92	-26	75
		DCM	3	27,14	32,14	50,54	-26	75
		KHK	1	-13,16	-13,16		-13,16	-13,16
	nach 12-mon. Beh.	gesamt	4	22,10	8,71	58,46	-29	100
		DCM	3	34,77	33,33	64,53	-29	100
		KHK	1	-15,91	-15,91		-16	-16
CIBIS II Placebo	vor Beh.	gesamt	6	11,21	15,63	39,74	-37	66
		DCM	5	13,45	31,25	44	-37	66
		KHK	1	0	0		0	0
	nach 12-mon. Beh.	gesamt	6	-8,42	-21,65	29,07	-35	40
		DCM	5	-3,05	-18,92	28,97	-26	40
		KHK	1	-35,29	-35,29		-35	-35

Tabelle 4.18: Kontraktile Reserve zwischen Ruhe und leichter Belastung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben

In der Abbildung 4.20. und in der Tabelle 4.19. sind die Veränderungen der kontraktile Reserve zwischen Ruhe und submaximaler Belastung vor und unter β -Rezeptorenblocker- oder Placebobehandlung dargestellt.

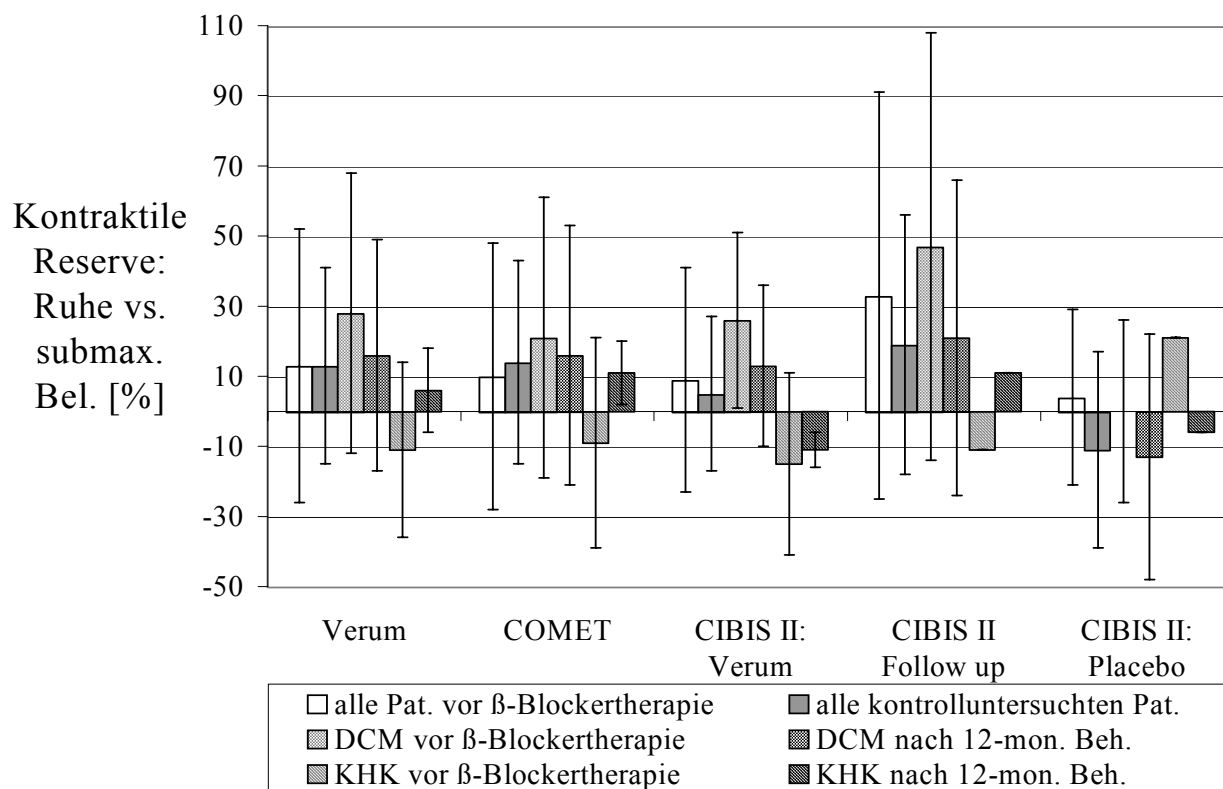


Abb. 4.20: Mittelwerte und Standardabweichungen der kontraktile Reserve zwischen Ruhe und submaximaler Belastung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Dargestellt sind jeweils Säulenpaare, die erste Säule zeigt die Mittelwerte vor der Behandlung, die zweite Säule die Mittelwerte nach 12-monatiger Behandlung

			n =	Mittel- wert [%]	Median [%]	Standard- abw. [%]	Min [%]	Max [%]
Verum- pat.	vor Beh.	gesamt	24	13,21	10	39,31	-48	100
		DCM	15	27,73	41	39,68	-48	100
		KHK	9	-11	-11	25,14	-41	36
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	24	12,59	11,54	27,8	-40	73
		DCM	15	16,32	14,81	33,09	-40	73
		KHK	9	5,6	9,97	12,39	-14	19
COMET	vor Beh.	gesamt	13	9,69	9	38,26	-48	60
		DCM	8	21,25	30,5	39,91	-48	60
		KHK	5	-8,8	-4	30,16	-41	36
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	13	14,29	13,79	28,8	-40	73
		DCM	8	16,42	21,39	36,84	-40	73
		KHK	5	10,89	13,79	9,48	-4	19
CIBIS II Verum	vor Beh.	gesamt	7	8,71	11	32,06	-41	52
		DCM	4	26,25	29	25,45	-5	52
		KHK	3	-14,67	-14	26,01	-41	11
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	7	4,88	3,84	21,55	-19	36
		DCM	4	12,58	16,41	23,01	-19	36
		KHK	3	-10,52	-10,52	4,77	-14	-7
CIBIS II Follow up	vor Beh.	gesamt	4	32,5	25	57,78	-20	100
		DCM	3	47	61	61,21	-20	100
		KHK	1	-11	-11		-11	-11
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	4	18,61	5,68	37,35	-10	73
		DCM	3	21,03	0	45,35	-10	73
		KHK	1	11,36	11,36		11	11
CIBIS II Placebo	vor Beh.	gesamt	5	4,2	3	24,53	-26	35
		DCM	4	0	-4,5	26,17	-26	35
		KHK	1	21	21		21	21
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	5	-11,41	-12,94	28,42	-44	24
		DCM	4	-13,25	-20	34,52	-44	24
		KHK	1	-5,88	-5,88		-6	-6

Tabelle 4.19: Kontraktile Reserve zwischen Ruhe und submaximaler Belastung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben

Im Vergleich zwischen Ruhe und leichter Belastung nimmt die kontraktile Reserve der DCM-Patienten, die mit Bisoprolol behandelt wurden, im Mittel zu, während die der mit Bisoprolol behandelten KHK-Patienten tendenziell abnimmt. Im Vergleich zwischen Ruhe und submaximaler Belastung nimmt in der mit Bisoprolol behandelten Gruppe der Patienten mit DCM die kontraktile Reserve ab. In diesem Vergleich nimmt die kontraktile Reserve der mit Bisoprolol behandelten KHK-Patienten zu.

In der COMET-Gruppe nimmt die kontraktile Reserve sowohl im Vergleich zwischen Ruhe und leichter Belastung als auch zwischen Ruhe und submaximaler Belastung bei den DCM-Patienten ab, während die der KHK-Patienten zunimmt.

Bei allen Patienten, die Placebo erhielten, nimmt die kontraktile Reserve in beiden Vergleichen im Vergleich der Mittelwerte ab.

4.4. Ergebnisse der Laufbandspiroergometrie

Die Veränderungen der Herzfrequenzen durch chronische β -Blockertherapie in Ruhe, bei maximaler Belastung und bei der größten gemeinsamen Belastungsstufe vor und unter β -Blockertherapie gehen aus den Abbildungen 4.21. bis 4.23. und den Tabellen 4.20. bis 4.22 hervor.

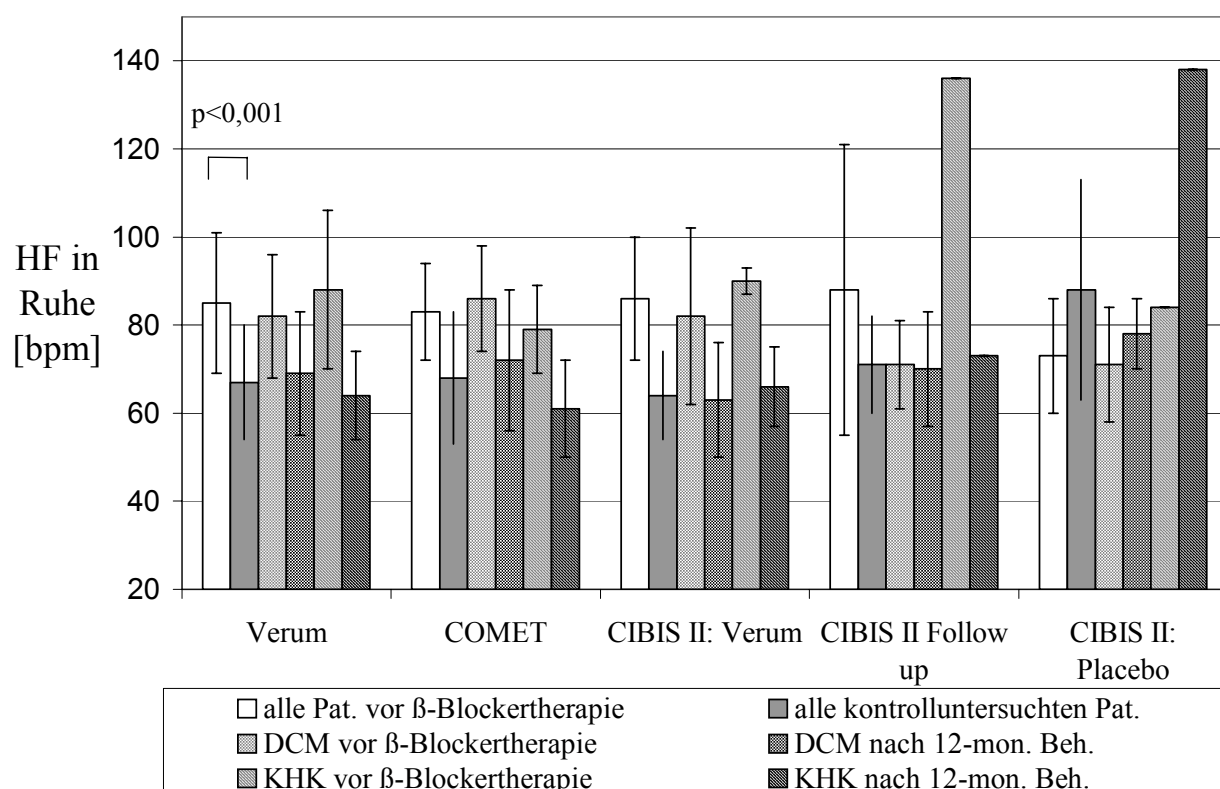


Abb. 4.21: Mittelwerte und Standardabweichungen der Herzfrequenzen (HF) in Ruhe aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Dargestellt sind jeweils Säulenpaare, die erste Säule zeigt die Mittelwerte vor der Behandlung, die zweite Säule die Mittelwerte nach 12-monatiger Behandlung

			n =	Mittel- wert [bpm]	Median [bpm]	Standard- abw. [bpm]	Min [bpm]	Max [bpm]
Verum- pat.	vor Beh.	gesamt	27	84,78	86	15,85	59	136
		DCM	16	82,38	80	14,14	59	105
		KHK	11	88,27	89	18,19	65	136
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	27	67,04	65	12,78	44	112
		DCM	16	69,19	66,5	14,36	46	112
		KHK	11	63,91	65	9,86	44	78
COMET	vor Beh.	gesamt	15	83,33	83	11,15	65	102
		DCM	9	86,11	86	11,55	70	102
		KHK	6	79,17	80	10,01	65	90
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	15	67,53	65	14,69	44	112
		DCM	9	71,78	68	15,91	60	112
		KHK	6	61,17	63	10,87	44	76
CIBIS II Verum	vor Beh.	gesamt	8	86,13	91	14,05	59	105
		DCM	4	82,25	82,5	20,32	59	105
		KHK	4	90	91	2,71	86	92
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	8	64,38	64	10,38	46	78
		DCM	4	63	65	12,88	46	76
		KHK	4	65,75	64	8,96	57	78
CIBIS II Follow up	vor Beh.	gesamt	4	87,5	76,5	33,35	61	136
		DCM	3	71,33	72	10,02	61	81
		KHK	1	136	136		136	136
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	4	70,5	68	11	61	85
		DCM	3	69,67	63	13,32	61	85
		KHK	1	73	73		73	73
CIBIS II Placebo	vor Beh.	gesamt	6	73,17	77	12,77	55	85
		DCM	5	71	72	12,98	55	85
		KHK	1	84	84		84	84
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	6	88,17	81,5	25,39	67	138
		DCM	5	78,2	81	7,79	67	87
		KHK	1	138	138		138	138

Tabelle 4.20: Herzfrequenz (HF) in Ruhe aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben

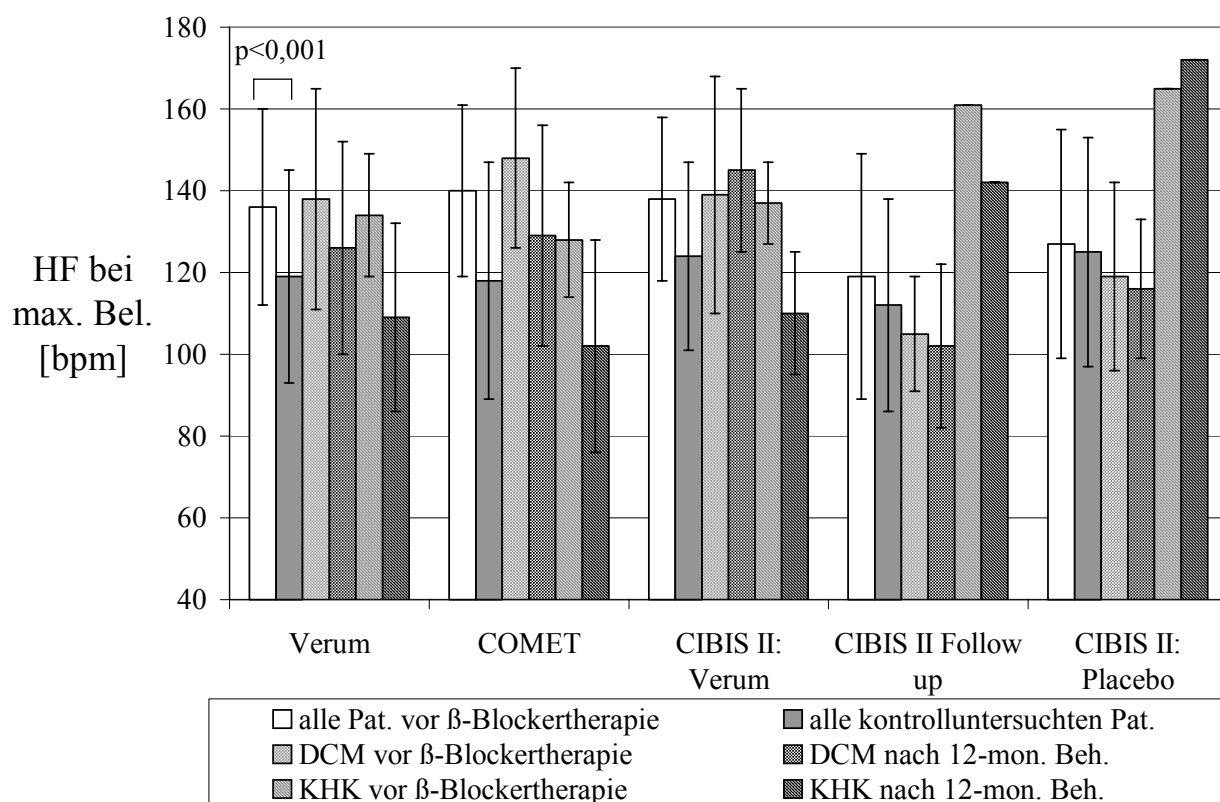


Abb. 4.22: Mittelwerte und Standardabweichungen der Herzfrequenzen (HF) bei maximaler Belastung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Dargestellt sind jeweils Säulenpaare, die erste Säule zeigt die Mittelwerte vor der Behandlung, die zweite Säule die Mittelwerte nach 12-monatiger Behandlung

			n =	Mittel- wert [bpm]	Median [bpm]	Standard- abw. [bpm]	Min [bpm]	Max [bpm]
Verum- pat.	vor Beh.	gesamt	27	136,22	139	22,57	92	176
		DCM	16	137,63	141	26,93	92	176
		KHK	11	134,18	134	15,14	113	161
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	27	119,07	118	26,16	56	180
		DCM	16	126,25	123	26,34	79	180
		KHK	11	108,64	112	23,17	56	142
COMET	vor Beh.	gesamt	15	139,87	140	21,27	99	176
		DCM	9	147,78	153	22,11	99	176
		KHK	6	128	126	14,25	113	152
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	15	118,13	119	28,9	56	180
		DCM	9	128,67	124	27,11	94	180
		KHK	6	102,33	106	25,76	56	130
CIBIS II Verum	vor Beh.	gesamt	8	137,88	140,5	20,19	100	168
		DCM	4	139	144	29,1	100	168
		KHK	4	136,75	140,5	10,05	122	144
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	8	124,38	122	22,78	94	155
		DCM	4	139	144,5	20,22	112	155
		KHK	4	109,75	108,5	15,24	94	128
CIBIS II Follow up	vor Beh.	gesamt	4	119,25	112	29,94	92	161
		DCM	3	105,33	105	13,5	92	119
		KHK	1	161	161		161	161
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	4	112	113,5	26,04	79	142
		DCM	3	102	109	20,42	79	118
		KHK	1	142	142		142	142
CIBIS II Placebo	vor Beh.	gesamt	6	126,67	135,5	28	88	165
		DCM	5	119	135	23,22	88	136
		KHK	1	165	165		165	165
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	6	125	122,5	27,52	86	172
		DCM	5	115,6	122	16,86	86	128
		KHK	1	172	172		172	172

Tabelle 4.21: Herzfrequenz (HF) bei maximaler Belastung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben

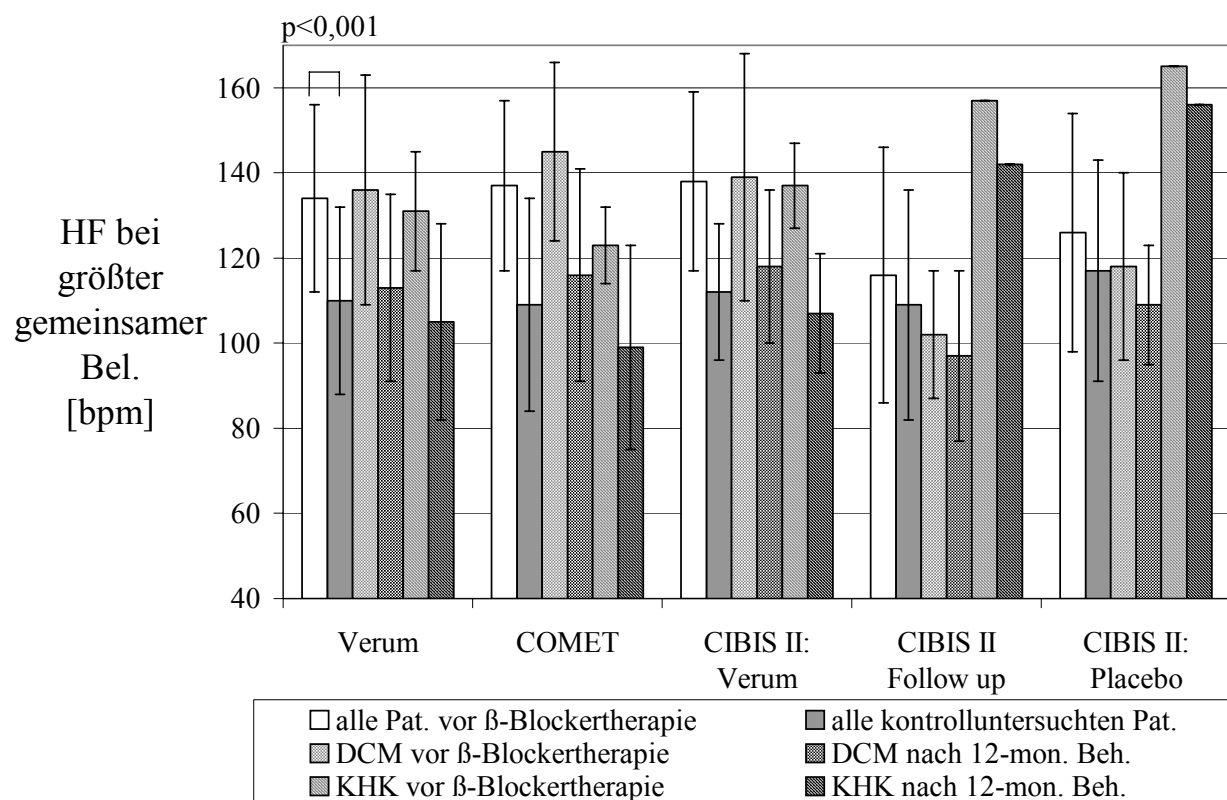


Abb. 4.23: Mittelwerte und Standardabweichungen der Herzfrequenzen (HF) bei größter gemeinsamer Belastung vor und unter β -Blockertherapie aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Dargestellt sind jeweils Säulenpaare, die erste Säule zeigt die Mittelwerte vor der Behandlung, die zweite Säule die Mittelwerte nach 12-monatiger Behandlung

			n =	Mittel- wert [bpm]	Median [bpm]	Standard- abw. [bpm]	Min [bpm]	Max [bpm]
Verum- pat.	vor Beh.	gesamt	27	133,81	138	22,08	92	172
		DCM	16	135,56	141	26,75	92	172
		KHK	11	131,27	133	13,51	113	157
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	27	109,74	109	22,34	56	160
		DCM	16	112,69	111	22,42	79	160
		KHK	11	105,45	105	22,58	56	142
COMET	vor Beh.	gesamt	15	136,53	138	19,8	99	172
		DCM	9	145,33	146	20,57	99	172
		KHK	6	123,33	121,5	8,5	113	134
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	15	108,73	106	25,1	56	160
		DCM	9	115,56	113	24,68	83	160
		KHK	6	98,5	101	24,09	56	130
CIBIS II Verum	vor Beh.	gesamt	8	137,88	140,5	20,19	100	168
		DCM	4	139	144	29,1	100	168
		KHK	4	136,75	140,5	10,05	122	144
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	8	112,25	112,5	16,14	94	133
		DCM	4	117,75	141	18,39	96	133
		KHK	4	106,75	106	13,74	94	121
CIBIS II Follow up	vor Beh.	gesamt	4	115,5	106,5	30,27	92	157
		DCM	3	101,67	94	15,04	92	119
		KHK	1	157	157	0	157	157
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	4	108,5	106,5	27,48	79	142
		DCM	3	97,33	95	19,6	79	118
		KHK	1	142	142	0	142	142
CIBIS II Placebo	vor Beh.	gesamt	6	125,67	132,5	27,7	88	165
		DCM	5	117,8	130	22,25	88	136
		KHK	1	165	165	0	165	165
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	6	116,5	117	25,94	78	156
		DCM	5	108,6	115	19,32	78	128
		KHK	1	156	156	0	156	156

Tabelle 4. 22: Herzfrequenz (HF) bei größter gemeinsamer Belastungsstufe vor und unter β -Blockertherapie aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben

Unter chronischer β -Blockerbehandlung in der Gesamtgruppe der mit Verum behandelten Patienten nimmt erwartungsgemäß die Herzfrequenzen sowohl in Ruhe ($p < 0,001$), als auch bei maximaler Belastung ($p < 0,001$) und bei der größten gemeinsamen Belastung ($p < 0,001$) signifikant ab, während die Herzfrequenzen der Patienten der Placebogruppe im Beobachtungszeitraum vor allem in Ruhe im Mittel tendenziell ansteigen.

Die Veränderungen der systolischen Blutdruckwerte durch β -Blockerbehandlung in Ruhe, bei maximaler Belastung und bei der größten gemeinsamen Belastung vor und unter der Behandlung mit β -Rezeptorenblockern sind in den Abbildungen 4.24. bis 4.26. und in den Tabellen 4.23. bis 4.25. dargestellt.

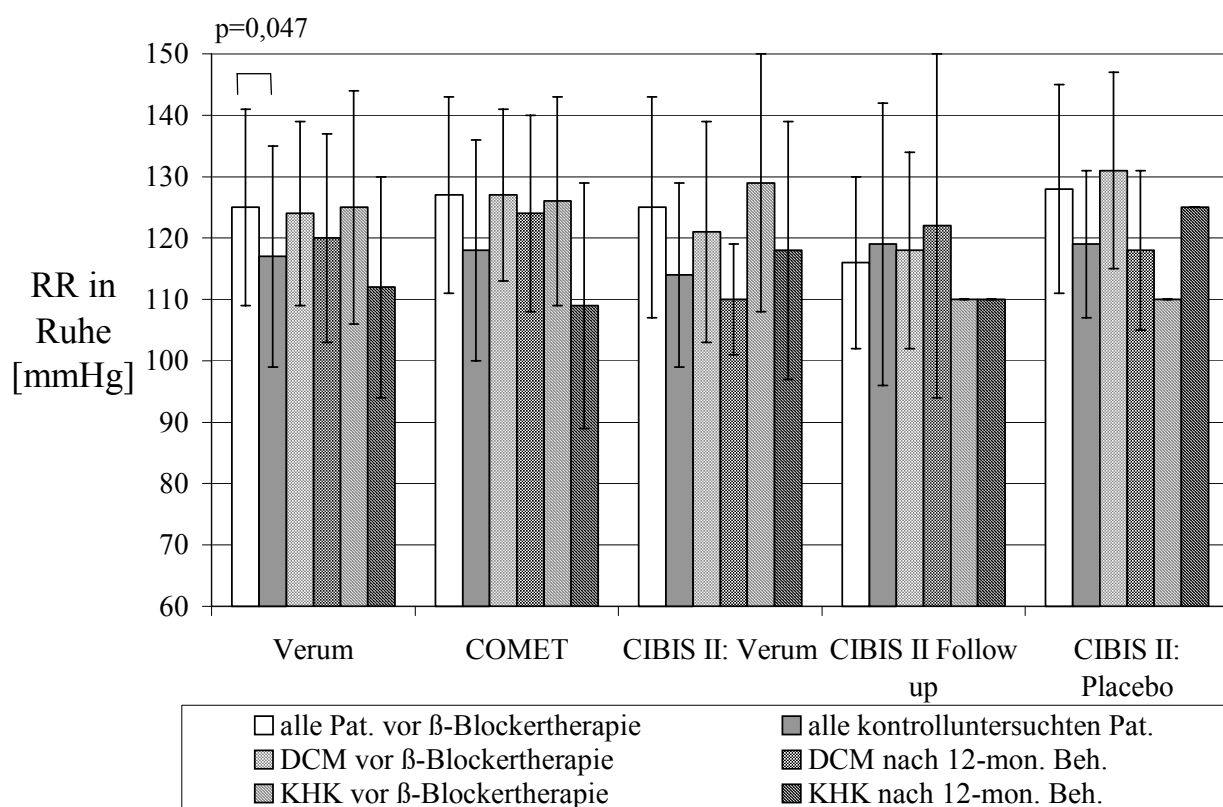


Abb. 4.24: Mittelwerte und Standardabweichungen der systolischen Blutdruckwerte (RR) in Ruhe aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Dargestellt sind jeweils Säulenpaare, die erste Säule zeigt die Mittelwerte vor der Behandlung, die zweite Säule die Mittelwerte nach 12-monatiger Behandlung

			n =	Mittel- wert [mmHg]	Median [mmHg]	Standard- abw. [mmHg]	Min [mmHg]	Max [mmHg]
Verum- pat.	vor Beh.	gesamt	27	124,63	125	16,35	100	160
		DCM	16	124,06	125	14,74	100	160
		KHK	11	125,45	120	19,16	100	160
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	27	117,04	115	17,72	80	150
		DCM	16	120,31	120	17,08	95	150
		KHK	11	112,27	110	18,35	80	140
COMET	vor Beh.	gesamt	15	126,67	125	16,22	105	160
		DCM	9	127,22	125	14,17	110	160
		KHK	6	125,83	117,5	20,35	105	160
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	15	118,33	115	18,48	80	140
		DCM	9	124,44	120	15,9	100	140
		KHK	6	109,17	110	19,6	80	140
CIBIS II Verum	vor Beh.	gesamt	8	125	130	18,32	100	150
		DCM	4	121,25	122,5	17,5	100	140
		KHK	4	128,75	132,5	20,97	100	150
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	8	113,75	110	15,29	100	140
		DCM	4	110	110	9,13	100	120
		KHK	4	117,5	115	20,62	100	140
CIBIS II Follow up	vor Beh.	gesamt	4	116,25	117,5	13,77	100	130
		DCM	3	118,33	125	16,07	100	130
		KHK	1	110	110		110	110
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	4	118,75	115	23,23	95	150
		DCM	3	121,67	120	27,54	95	150
		KHK	1	110	110		110	110
CIBIS II Placebo	vor Beh.	gesamt	6	127,5	127,5	16,66	110	150
		DCM	5	131	135	15,97	110	150
		KHK	1	110	110		110	110
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	6	119,17	120	12,01	100	135
		DCM	5	118	115	13,04	100	135
		KHK	1	125	125		125	125

Tabelle 4.23: Systolischer Blutdruck (RR) in Ruhe aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben

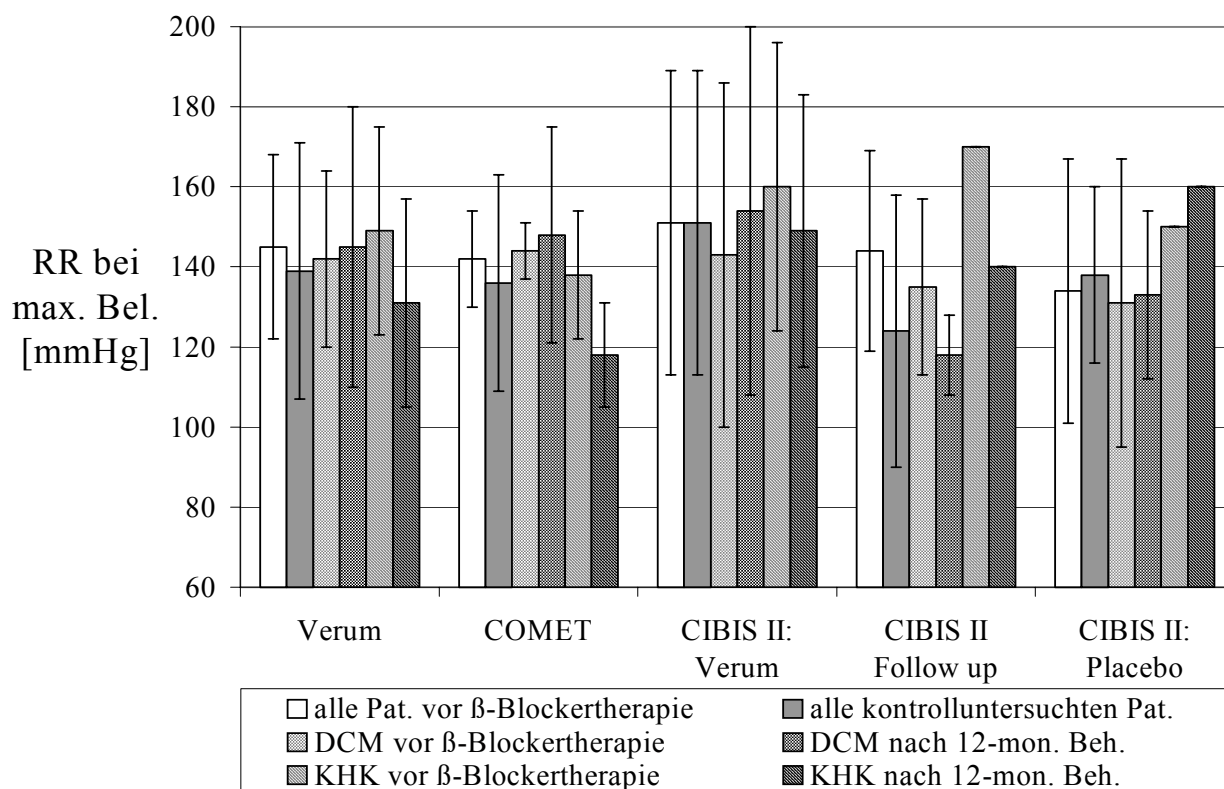


Abb. 4.25: Mittelwerte und Standardabweichungen der systolischen Blutdruckwerte (RR) bei maximaler Belastung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Dargestellt sind jeweils Säulenpaare, die erste Säule zeigt die Mittelwerte vor der Behandlung, die zweite Säule die Mittelwerte nach 12-monatiger Behandlung

			n =	Mittel- wert [mmHg]	Median [mmHg]	Standard- abw. [mmHg]	Min [mmHg]	Max [mmHg]
Verum- pat.	vor Beh.	gesamt	27	144,81	145	23,43	95	210
		DCM	16	142,19	145	21,68	95	195
		KHK	11	148,64	150	26,37	115	210
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	27	138,7	140	31,52	80	200
		DCM	16	143,75	157,5	34,81	80	200
		KHK	11	131,36	130	25,8	100	200
COMET	vor Beh.	gesamt	15	141,67	145	11,6	115	155
		DCM	9	144,44	145	7,26	130	155
		KHK	6	137,5	145	16,05	115	150
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	15	136	140	26,67	80	170
		DCM	9	147,78	160	27,4	80	170
		KHK	6	118,33	117,5	12,91	100	140
CIBIS II Verum	vor Beh.	gesamt	8	151,25	150	37,87	95	210
		DCM	4	142,5	140	42,72	95	195
		KHK	4	160	152,5	36,29	125	210
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	8	151,25	145	37,87	90	200
		DCM	4	153,75	162,5	46,44	90	200
		KHK	4	148,75	132,5	34,25	130	200
CIBIS II Follow up	vor Beh.	gesamt	4	143,75	147,5	24,96	110	170
		DCM	3	135	145	21,79	110	150
		KHK	1	170	170		170	170
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	4	123,75	127,5	34,49	80	160
		DCM	3	118,33	115	40,1	80	160
		KHK	1	140	140		140	140
CIBIS II Placebo	vor Beh.	gesamt	6	134,17	135	32,93	85	180
		DCM	5	131	120	35,78	85	180
		KHK	1	150	150		150	150
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	6	137,5	137,5	21,85	110	160
		DCM	5	133	125	21,1	110	160
		KHK	1	160	160		160	160

Tabelle 4.24: Systolischer Blutdruck (RR) bei maximaler Belastung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben

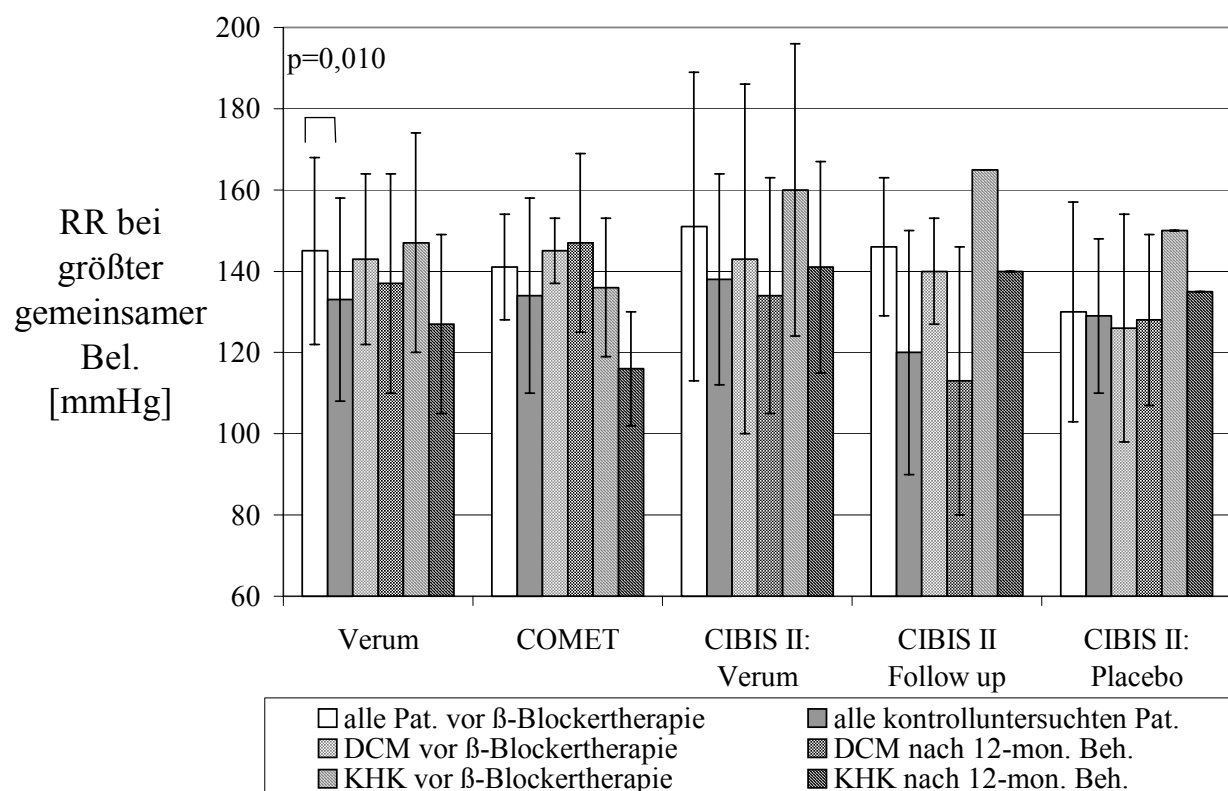


Abb. 4.26: Mittelwerte und Standardabweichungen der systolischen Blutdruckwerte (RR) bei der größten gemeinsamen Belastung vor und unter β -Blockertherapie aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Dargestellt sind jeweils Säulenpaare, die erste Säule zeigt die Mittelwerte vor der Behandlung, die zweite Säule die Mittelwerte nach 12-monatiger Behandlung

			n =	Mittel- wert [mmHg]	Median [mmHg]	Standard- abw. [mmHg]	Min [mmHg]	Max [mmHg]
Verum- pat.	vor Beh.	gesamt	27	145	145	22,87	95	210
		DCM	16	143,44	145	20,71	95	195
		KHK	11	147,27	145	26,59	115	210
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	27	133,15	130	24,97	80	180
		DCM	16	137,19	142,5	26,95	80	170
		KHK	11	127,27	125	21,61	100	180
COMET	vor Beh.	gesamt	15	141,33	145	12,6	115	160
		DCM	9	145	145	8,29	130	160
		KHK	6	135,83	142,5	16,56	115	150
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	15	134,33	140	24,04	100	170
		DCM	9	146,67	150	21,65	100	170
		KHK	6	115,83	112,5	13,57	100	140
CIBIS II Verum	vor Beh.	gesamt	8	151,25	150	37,87	95	210
		DCM	4	142,5	140	42,72	95	195
		KHK	4	160	152,5	36,29	125	210
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	8	137,5	130	25,63	100	180
		DCM	4	133,75	132,5	28,69	100	170
		KHK	4	141,25	130	25,94	125	180
CIBIS II Follow up	vor Beh.	gesamt	4	146,25	147,5	16,52	125	165
		DCM	3	140	145	13,23	125	150
		KHK	1	165	165	0	165	165
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	4	120	127,5	29,72	80	145
		DCM	3	113,33	115	32,53	80	145
		KHK	1	140	140	0	140	140
CIBIS II Placebo	vor Beh.	gesamt	6	130	135	27,02	85	155
		DCM	5	126	120	28,15	85	155
		KHK	1	150	150	0	150	150
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	6	129,17	130	19,34	105	150
		DCM	5	128	125	21,39	105	150
		KHK	1	135	135	0	135	135

Tabelle 4.25: Systolischer Blutdruck (RR) bei der größten gemeinsamen Belastung vor und unter β -Blockertherapie aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben

Die systolischen Blutdruckwerte nehmen im Vergleich der Mittelwerte unter chronischer β -Blockertherapie in Ruhe ($p = 0,047$) und bei der größten gemeinsamen Belastung ($p = 0,01$) signifikant ab. Bei maximaler Belastung lässt sich kein signifikanter Unterschied der systolischen Blutdruckwerte vor und unter der Behandlung erkennen.

Die maximale Belastungstoleranz (in Watt) vor und unter der Therapie mit β -Rezeptoren-Blockern geht aus der Abbildung 4.27. und der Tabelle 4. 26. hervor.

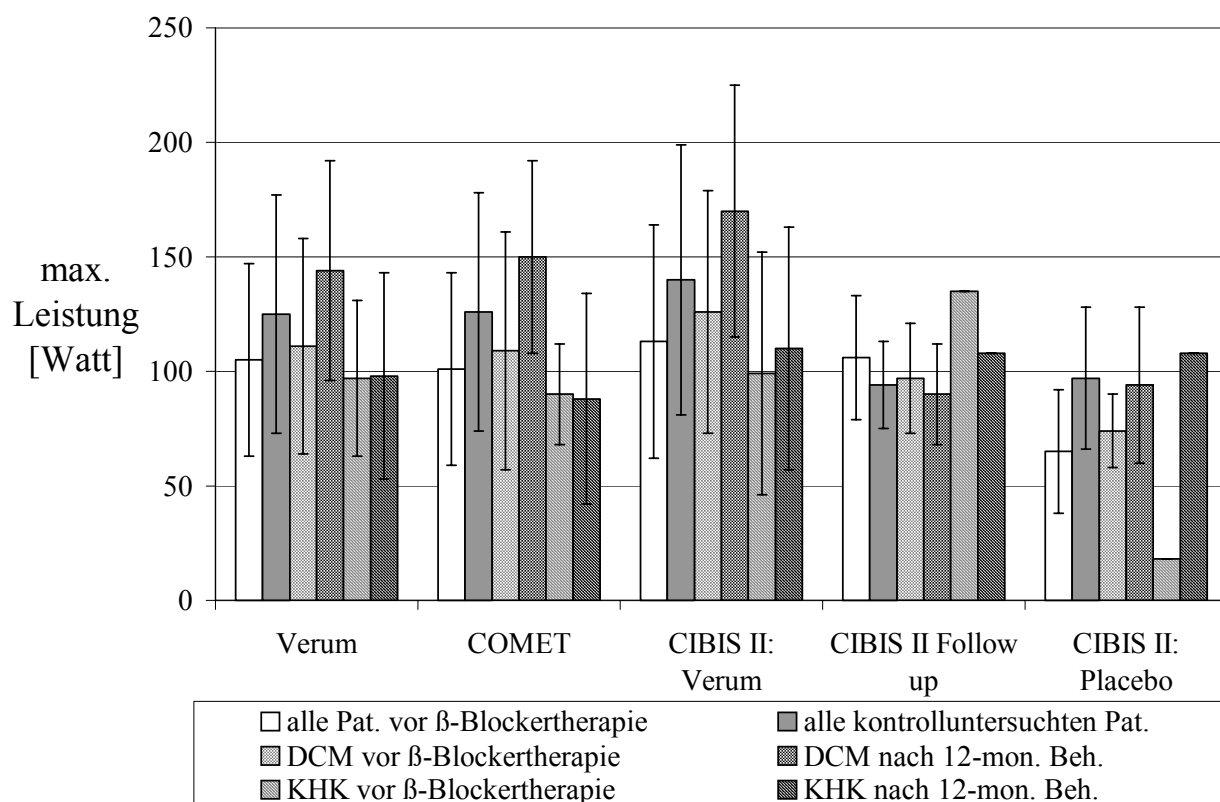


Abb. 4.27: Mittelwerte und Standardabweichungen der maximal erreichten Leistung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Dargestellt sind jeweils Säulenpaare, die erste Säule zeigt die Mittelwerte vor der Behandlung, die zweite Säule die Mittelwerte nach 12-monatiger Behandlung

			n =	Mittel- wert [Watt]	Median [Watt]	Standard- abw. [Watt]	Min [Watt]	Max [Watt]
Verum- pat.	vor Beh.	gesamt	27	105,45	100,1	41,97	25	201
		DCM	16	111,17	101,24	46,70	25	201
		KHK	11	97,13	97,1	34,35	36	161
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	27	125,39	118,1	51,83	20	233
		DCM	16	144,18	128,91	48,81	67	233
		KHK	11	98,05	109,2	44,97	20	161
COMET	vor Beh.	gesamt	15	101,38	98,33	42,09	25	189
		DCM	9	109,16	100,1	52,05	25	189
		KHK	6	89,71	94,05	18,81	55	108
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	15	125,61	126,3	52,42	20	233
		DCM	9	150,56	130,81	41,97	113	233
		KHK	6	88,18	104,55	45,55	20	128
CIBIS II Verum	vor Beh.	gesamt	8	112,64	108,63	50,92	36	201
		DCM	4	126,36	112,86	52,76	79	201
		KHK	4	98,91	99,71	52,57	36	161
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	8	140,35	136,88	59,37	37	230
		DCM	4	170,25	169,66	54,66	112	230
		KHK	4	110,45	122,18	53,41	37	161
CIBIS II Follow up	vor Beh.	gesamt	4	106,32	107,01	26,96	77	135
		DCM	3	96,93	91	23,68	77	123
		KHK	1	134,5	134,5		135	135
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	4	94,62	101,57	19,27	67	108
		DCM	3	90,3	65,55	21,08	67	108
		KHK	1	107,6	107,6		108	108
CIBIS II Placebo	vor Beh.	gesamt	6	64,73	73,52	26,98	18	87
		DCM	5	74	82,71	16,31	50	87
		KHK	1	18,39	18,39		18	18
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	6	96,54	97,82	30,82	54	145
		DCM	5	94,33	91	33,92	54	145
		KHK	1	107,6	107,6		108	108

Tabelle 4.26: Maximal erreichte Leistung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben

Es zeigt sich sowohl in den Verum-Gruppen, mit Ausnahme der CIBIS II Follow up-Gruppe, als auch in der Placebogruppe eine tendenzielle Verbesserung der Belastungsfähigkeit.

Die Veränderungen der Sauerstoffaufnahme bezogen auf das Körpergewicht bei der größten gemeinsamen Belastungsstufe vor und unter chronischer β -Blockertherapie und bei maximaler Belastung gehen aus den Abbildungen 4.28. und 4.29. und den Tabellen 4.27. und 4.28 hervor.

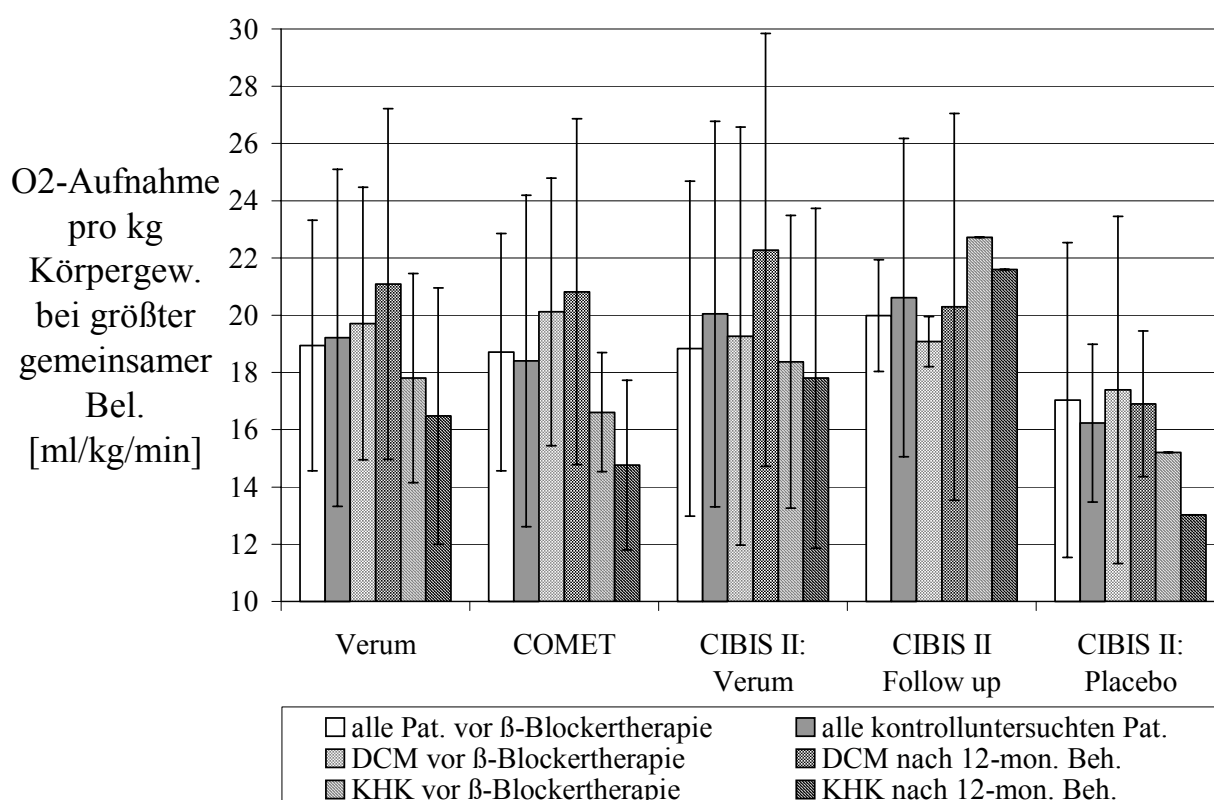


Abb. 4.28: Mittelwerte und Standardabweichungen der Sauerstoffaufnahme (in ml/kg/min) bei der größten gemeinsamen Belastung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Dargestellt sind jeweils Säulenpaare, die erste Säule zeigt die Mittelwerte vor der Behandlung, die zweite Säule die Mittelwerte nach 12-monatiger Behandlung

			n =	Mittel- wert [ml/ kg/min]	Median [ml/kg/ min]	Standard- abw. [ml/kg/ min]	Min [ml/kg/ min]	Max [ml/kg/ min]
Verum- pat.	vor Beh.	gesamt	27	18,94	18,51	4,38	12,14	28,97
		DCM	16	19,71	19,77	4,76	12,14	28,97
		KHK	11	17,8	18,22	3,66	13,43	25,45
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	27	19,21	17,59	5,89	9,73	33,11
		DCM	16	21,09	20,07	6,13	13,27	33,11
		KHK	11	16,49	16,09	4,48	9,73	26
COMET	vor Beh.	gesamt	15	18,71	18,35	4,15	12,78	27,47
		DCM	9	20,12	21,23	4,68	12,78	27,47
		KHK	6	16,61	16,97	2,08	13,43	18,51
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	15	18,4	16,5	5,79	9,73	33,11
		DCM	9	20,82	21,48	6,04	13,27	33,11
		KHK	6	14,76	15,11	2,97	9,73	18,32
CIBIS II Verum	vor Beh.	gesamt	8	18,83	17,23	5,85	12,14	28,97
		DCM	4	19,28	18	7,3	12,14	28,97
		KHK	4	18,37	17,23	5,11	13,58	25,45
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	8	20,04	17,96	6,74	13,15	32,57
		DCM	4	22,28	20,42	7,57	15,72	32,57
		KHK	4	17,8	16,02	5,94	13,15	26
CIBIS II Follow up	vor Beh.	gesamt	4	19,99	19,33	1,95	18,56	22,72
		DCM	3	19,08	18,59	0,87	18,56	20,08
		KHK	1	22,72	22,72	0	22,72	22,72
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	4	20,62	19,1	5,56	16,18	28,09
		DCM	3	20,29	16,61	6,76	16,18	28,09
		KHK	1	21,59	21,59	0	21,59	21,59
CIBIS II Placebo	vor Beh.	gesamt	6	17,03	16,02	5,5	9,81	25,2
		DCM	5	17,4	16,83	6,07	9,81	25,2
		KHK	1	15,21	15,21	0	15,21	15,21
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	6	16,23	16,69	2,76	13,02	19,07
		DCM	5	16,87	18,3	2,54	13,31	19,07
		KHK	1	13,02	13,02	0	13,02	13,02

Tabelle 4.27: Sauerstoffaufnahme (in ml/kg/min) bei der größten gemeinsamen Belastung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben

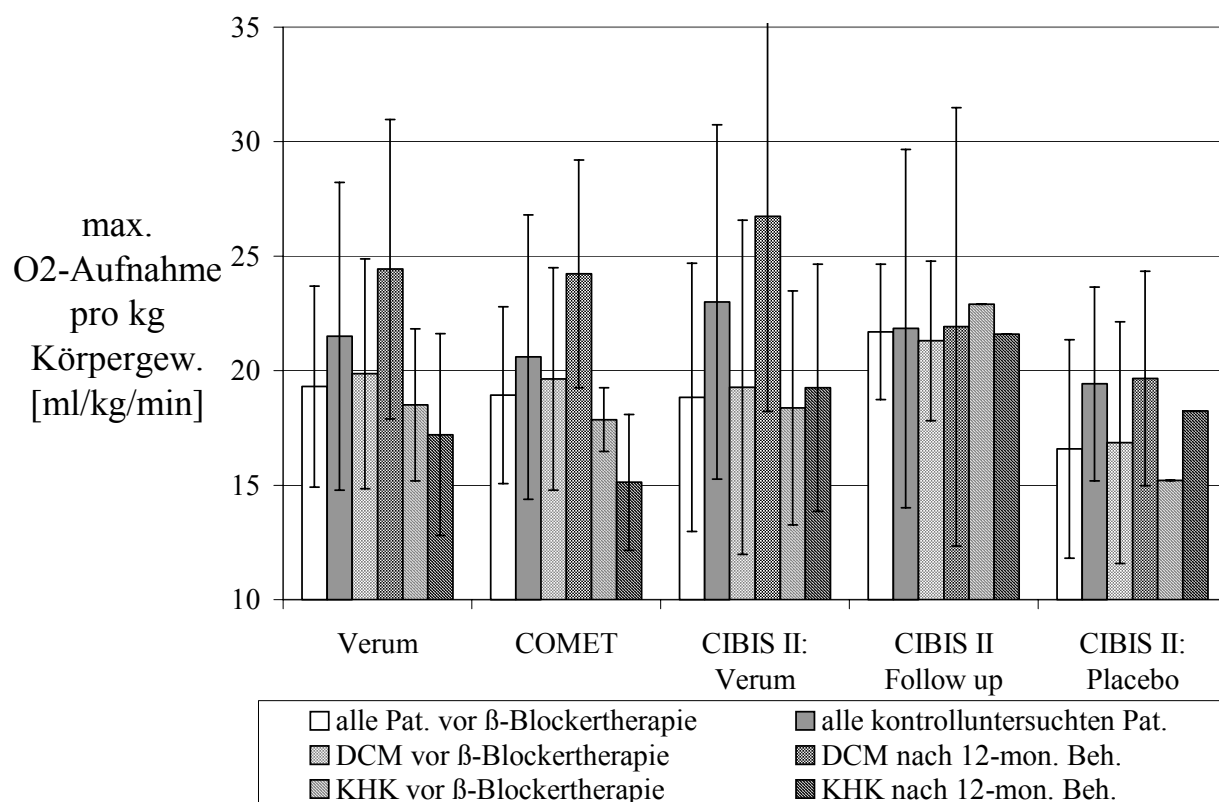


Abb. 4.29: Mittelwerte und Standardabweichungen der Sauerstoffaufnahme (in ml/kg/min) bei maximaler Belastung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Dargestellt sind jeweils Säulenpaare, die erste Säule zeigt die Mittelwerte vor der Behandlung, die zweite Säule die Mittelwerte nach 12-monatiger Behandlung

			n =	Mittel- wert [ml/ kg/min]	Median [ml/kg/ min]	Standard- abw. [ml/kg/ min]	Min [ml/kg/ min]	Max [ml/kg/ min]
Verum- pat.	vor Beh.	gesamt	27	19,31	18,51	4,39	12,14	28,97
		DCM	16	19,86	19,77	5,03	12,14	28,97
		KHK	11	18,51	18,35	3,32	13,58	25,45
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	27	21,49	20,47	6,72	9,73	34,65
		DCM	16	24,43	23,1	6,53	16,18	34,65
		KHK	11	17,21	17,17	4,4	9,73	26
COMET	vor Beh.	gesamt	15	18,93	18,35	3,86	12,78	27,47
		DCM	9	19,64	19,47	4,85	12,78	27,47
		KHK	6	17,86	18,29	1,39	15,4	19,43
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	15	20,59	18,91	6,21	9,73	33,11
		DCM	9	24,23	24,56	4,97	17,13	33,11
		KHK	6	15,12	16,18	2,97	9,73	17,7
CIBIS II Verum	vor Beh.	gesamt	8	18,83	17,23	5,85	12,14	29
		DCM	4	19,28	18	7,3	12,14	29
		KHK	4	18,37	17,23	5,11	13,58	25,45
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	8	23	20,76	7,73	13,15	34,65
		DCM	4	26,75	27,24	8,53	17,87	34,65
		KHK	4	19,25	18,93	5,41	13,15	26
CIBIS II Follow up	vor Beh.	gesamt	4	21,7	21,49	2,96	18,59	25,23
		DCM	3	21,3	20,08	3,48	18,59	25,23
		KHK	1	22,91	22,91		22,91	22,91
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	4	21,84	19,1	7,82	16,18	32,97
		DCM	3	21,92	16,61	9,57	16,18	32,97
		KHK	1	21,59	21,59		21,59	21,59
CIBIS II Placebo	vor Beh.	gesamt	6	16,58	16,02	4,77	9,81	22,52
		DCM	5	16,86	16,83	5,28	9,81	22,52
		KHK	1	15,21	15,21		15,21	15,21
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	6	19,42	18,41	4,23	15,07	27,23
		DCM	5	19,66	18,59	4,68	15,07	27,23
		KHK	1	18,23	18,23		18,23	18,23

Tabelle 4.28: Sauerstoffaufnahme (in ml/kg/min) bei maximaler Belastung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben

Bei den mit Verum behandelten Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie lässt sich im Vergleich der Mittelwerte eine Tendenz zu einer erhöhten Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm Körpergewicht bei maximaler Belastung und bei der größten gemeinsamen Belastungsstufe vor und unter chronischer β -Blockertherapie erkennen. Bei den KHK-Patienten hingegen nimmt im Mittel die Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm Körpergewicht unter β -Blockertherapie tendenziell ab. Bei den Patienten der Placebo-Gruppe stellt sich bei der größten gemeinsamen Belastungsstufe in der Vor- und Kontrolluntersuchung eine tendenzielle Abnahme, bei maximaler Belastung jedoch eine geringe Zunahme der Sauerstoffaufnahme bezogen auf das Körpergewicht ein.

Die Ergebnisse des Vergleiches der respiratorischen Quotienten bei der größten gemeinsamen Belastungsstufe vor und unter β -Blockertherapie sind in der Abbildung 4.30. und in der Tabelle 4.29. dargestellt.

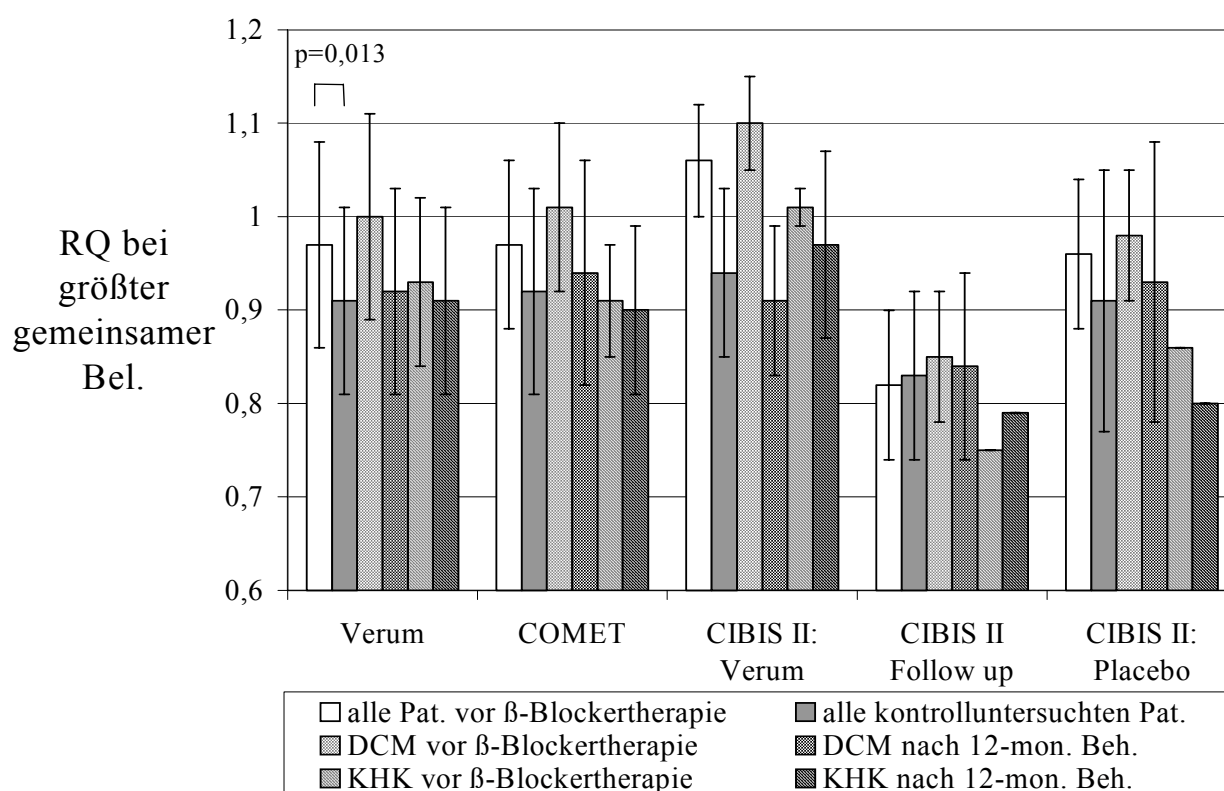


Abb. 4.30: Mittelwerte und Standardabweichungen der respiratorischen Quotienten bei der größten gemeinsamen Belastung vor und unter β -Blockertherapie aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Dargestellt sind jeweils Säulenpaare, die erste Säule zeigt die Mittelwerte vor der Behandlung, die zweite Säule die Mittelwerte nach 12-monatiger Behandlung

			n =	Mittel- wert	Median	Standard- abw.	Min	Max
Verum- pat.	vor Beh.	gesamt	27	0,97	0,96	0,1	0,75	1,16
		DCM	16	1	1,01	0,11	0,79	1,16
		KHK	11	0,93	0,94	0,09	0,75	1,03
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	27	0,91	0,92	0,1	0,78	1,12
		DCM	16	0,92	0,93	0,11	0,78	1,12
		KHK	11	0,91	0,89	0,1	0,79	1,06
COMET	vor Beh.	gesamt	15	0,97	0,94	0,09	0,78	1,15
		DCM	9	1,01	0,98	0,09	0,91	1,15
		KHK	6	0,91	0,93	0,06	0,78	0,96
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	15	0,92	0,92	0,1	0,78	1,12
		DCM	9	0,94	0,94	0,12	1,78	1,12
		KHK	6	0,9	0,89	0,09	0,79	1,05
CIBIS II Verum	vor Beh.	gesamt	8	1,06	1,04	0,06	0,99	1,16
		DCM	4	1,1	1,1	0,05	1,05	1,16
		KHK	4	1,01	1,01	0,02	0,99	1,03
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	8	0,94	0,98	0,09	0,83	1,06
		DCM	4	0,91	0,91	0,08	0,83	0,99
		KHK	4	0,97	1	0,1	0,83	1,06
CIBIS II Follow up	vor Beh.	gesamt	4	0,82	0,81	0,08	0,75	0,93
		DCM	3	0,85	0,82	0,07	0,79	0,93
		KHK	1	0,75	0,75	0	0,75	0,75
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	4	0,83	0,79	0,09	0,78	0,96
		DCM	3	0,84	0,78	0,1	0,78	0,96
		KHK	1	0,79	0,79	0	0,79	0,79
CIBIS II Placebo	vor Beh.	gesamt	6	0,96	0,99	0,08	0,86	1,04
		DCM	5	0,98	1,02	0,07	0,87	1,04
		KHK	1	0,89	0,86	0	0,86	0,86
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	6	0,91	0,86	0,14	0,8	1,18
		DCM	5	0,93	0,89	0,15	0,82	1,18
		KHK	1	0,8	0,8	0	0,8	0,8

Tabelle 4.29: Respiratorischer Quotient bei der größten gemeinsamen Belastung vor und unter β -Blockertherapie aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben

Die respiratorischen Quotienten nehmen unter chronischer β -Blockertherapie in der Gesamtgruppe der Patienten, die mit Verum behandelt wurden signifikant ab ($p = 0,013$) im Vergleich der Mittelwerte vor und unter der Behandlung. Es lässt sich auch in der Placebo-Gruppe eine tendenzielle Abnahme des RQ bei größter gemeinsamer Belastung erkennen.

Die Ergebnisse der Untersuchungen zum Sauerstoffpuls bei der größten gemeinsamen Belastungsstufe und bei maximaler Belastung während der Therapie mit β -Rezeptoren-Blockern werden in den Abbildungen 4.31. und 4.32. und in den Tabellen 4.30. und 4.31. dargestellt.

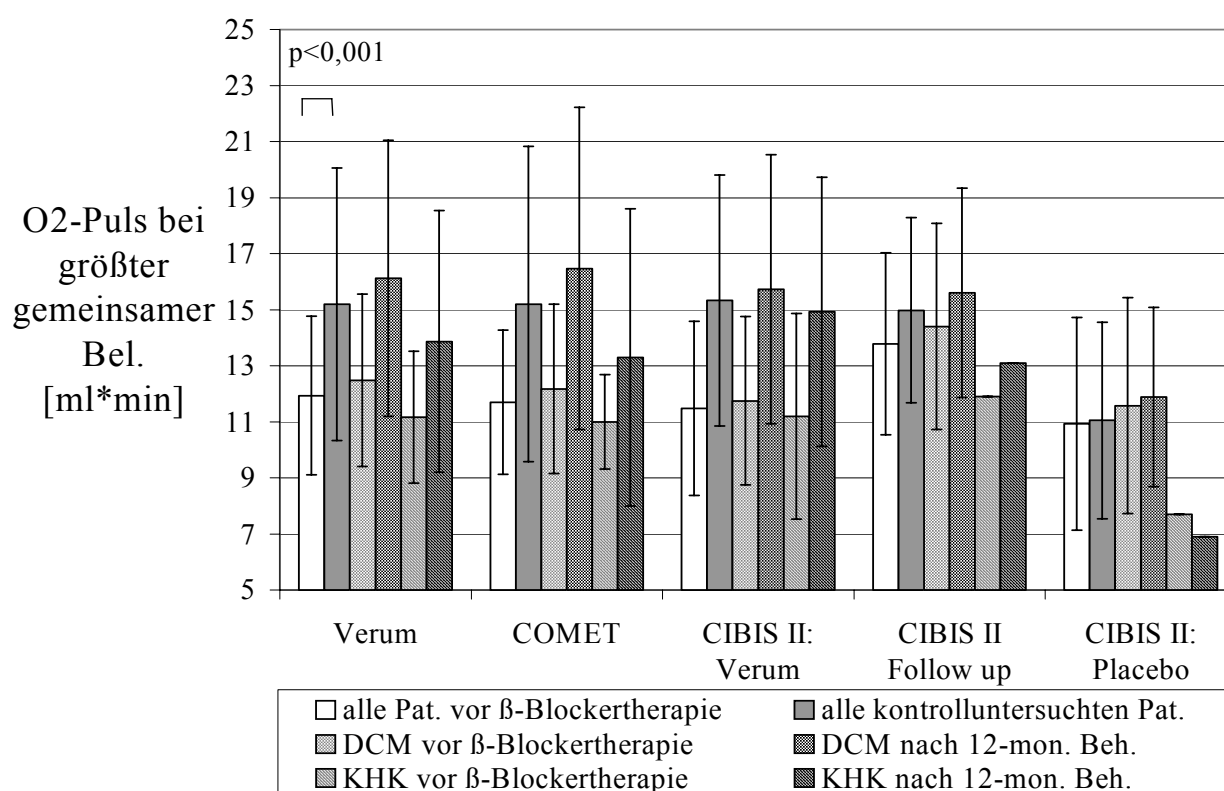


Abb. 4.31: Mittelwerte und Standardabweichungen des Sauerstoffpuls' bei der größten gemeinsamen Belastung vor und unter β -Blockertherapie aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Dargestellt sind jeweils Säulenpaare, die erste Säule zeigt die Mittelwerte vor der Behandlung, die zweite Säule die Mittelwerte nach 12-monatiger Behandlung

			n =	Mittel- wert [ml*min]	Median [ml* min]	Standard- abw. [ml*min]	Min [ml* min]	Max [ml* min]
Verum- pat.	vor Beh.	gesamt	27	11,94	11,9	2,83	6,4	17,8
		DCM	16	12,48	12,3	3,07	7,6	17,8
		KHK	11	11,16	11,6	2,35	6,4	14,7
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	27	15,2	14,6	4,86	7,3	30,4
		DCM	16	16,12	15,25	4,93	10,1	30,4
		KHK	11	13,87	13,1	4,67	7,3	23
COMET	vor Beh.	gesamt	15	11,7	12,2	2,57	7,6	17,1
		DCM	9	12,17	12,4	3,03	7,6	17,1
		KHK	6	11	11	1,69	8,3	13,1
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	15	15,2	14,5	5,62	7,3	30,4
		DCM	9	16,47	15,3	5,75	10,6	30,4
		KHK	6	13,3	12,1	5,3	7,3	23
CIBIS II Verum	vor Beh.	gesamt	8	11,48	11,15	3,11	6,4	15,9
		DCM	4	11,75	11,15	2,99	8,8	15,9
		KHK	4	11,2	11,85	3,67	6,4	14,7
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	8	15,33	16,45	4,48	8,2	20,8
		DCM	4	15,73	16	4,8	10,1	20,8
		KHK	4	14,93	16,45	4,84	8,2	18,6
CIBIS II Follow up	vor Beh.	gesamt	4	13,78	13,4	3,25	10,5	17,8
		DCM	3	14,4	14,9	3,68	10,5	17,8
		KHK	1	11,9	11,9	0	11,9	11,9
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	4	14,98	14,05	3,3	12,2	19,6
		DCM	3	15,6	15	3,74	12,2	19,6
		KHK	1	13,1	13,1	0	13,1	13,1
CIBIS II Placebo	vor Beh.	gesamt	6	10,93	10,45	3,79	7,1	17,1
		DCM	5	11,58	12	3,85	7,1	17,1
		KHK	1	7,7	7,7	0	7,7	7,7
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	6	11,05	12,05	3,51	6,9	14,7
		DCM	5	11,88	13,6	3,2	6,9	14,7
		KHK	1	6,9	6,9	0	6,9	6,9

Tabelle 4.30: Sauerstoffpuls bei der größten gemeinsamen Belastung vor und unter β -Blockertherapie aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben

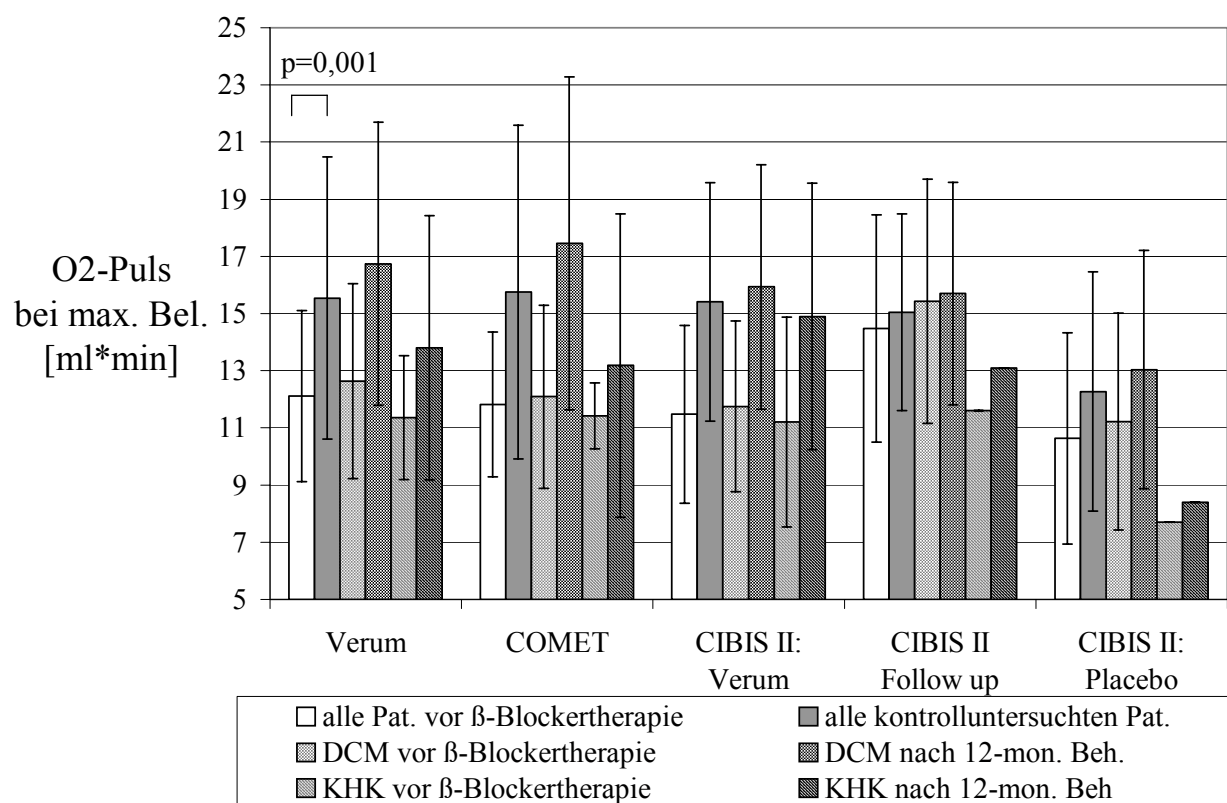


Abb. 4.32: Mittelwerte und Standardabweichungen des Sauerstoffpuls' bei maximaler Belastung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Dargestellt sind jeweils Säulenpaare, die erste Säule zeigt die Mittelwerte vor der Behandlung, die zweite Säule die Mittelwerte nach 12-monatiger Behandlung

			n =	Mittel- wert [ml*min]	Median [ml* min]	Standard- abw. [ml* min]	Min [ml* min]	Max [ml* min]
Verum- pat.	vor Beh.	gesamt	27	12,11	11,6	2,99	6,4	18
		DCM	16	12,63	12,3	3,41	7,6	18
		KHK	11	11,36	11,6	2,17	6,4	14,7
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	27	15,54	15,2	4,95	7,3	30,4
		DCM	16	16,74	16,1	4,95	9,9	30,4
		KHK	11	13,8	13,1	4,62	7,3	23
COMET	vor Beh.	gesamt	15	11,82	12,2	2,53	7,6	17,1
		DCM	9	12,09	12,4	3,2	7,6	17,1
		KHK	6	11,42	11,4	1,15	10	13,1
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	15	15,75	13,6	5,84	7,3	30,4
		DCM	9	17,46	16,3	5,82	10,6	30,4
		KHK	6	13,18	12,2	5,3	7,3	23
CIBIS II Verum	vor Beh.	gesamt	8	11,45	11,15	3,11	6,4	15,9
		DCM	4	11,75	11,15	2,99	8,8	15,9
		KHK	4	11,2	11,55	3,67	6,4	14,7
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	8	15,41	16,8	4,17	8,2	19,3
		DCM	4	15,93	17,25	4,28	9,9	19,3
		KHK	4	14,9	16,55	4,66	8,2	18,3
CIBIS II Follow up	vor Beh.	gesamt	4	14,45	14,7	3,98	10,5	18
		DCM	3	15,43	17,8	4,27	10,5	18
		KHK	1	11,6	11,6		11,6	11,6
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	4	15,05	14,05	3,44	12,2	19,9
		DCM	3	15,7	15	3,9	12,2	19,9
		KHK	1	13,1	13,1		13,1	13,1
CIBIS II Placebo	vor Beh.	gesamt	6	10,63	9,95	3,69	7,1	17,1
		DCM	5	11,22	11	3,79	7,1	17,1
		KHK	1	7,7	7,7		7,7	7,7
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	6	12,27	12,95	4,19	6,9	16,4
		DCM	5	13,04	15,4	4,18	6,9	16,4
		KHK	1	8,4	8,4		8,4	8,4

Tabelle 4.31: Sauerstoffpuls bei maximaler Belastung aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben

Der Sauerstoffpuls steigt bei den Patienten der Gesamtgruppe aller mit Verum behandelten Patienten bei der größten gemeinsamen Belastung vor und unter β -Blockertherapie ($p < 0,001$) und bei maximaler Belastung ($p = 0,001$) im Mittel signifikant an. Auch in der Placebogruppe zeigt sich eine Tendenz zu einem höheren Sauerstoffpuls' in der Kontrolluntersuchung bei den beschriebenen Belastungsstufen.

4.5. Ergebnisse der Veränderungen der Symptomatik

Die Veränderungen der Dyspnoesymptomatik bei der größten gemeinsamen Belastungsstufe vor und unter chronischer β -Blockertherapie sind in der Abbildung 4.33. und in der Tabelle 4.32. dargestellt.

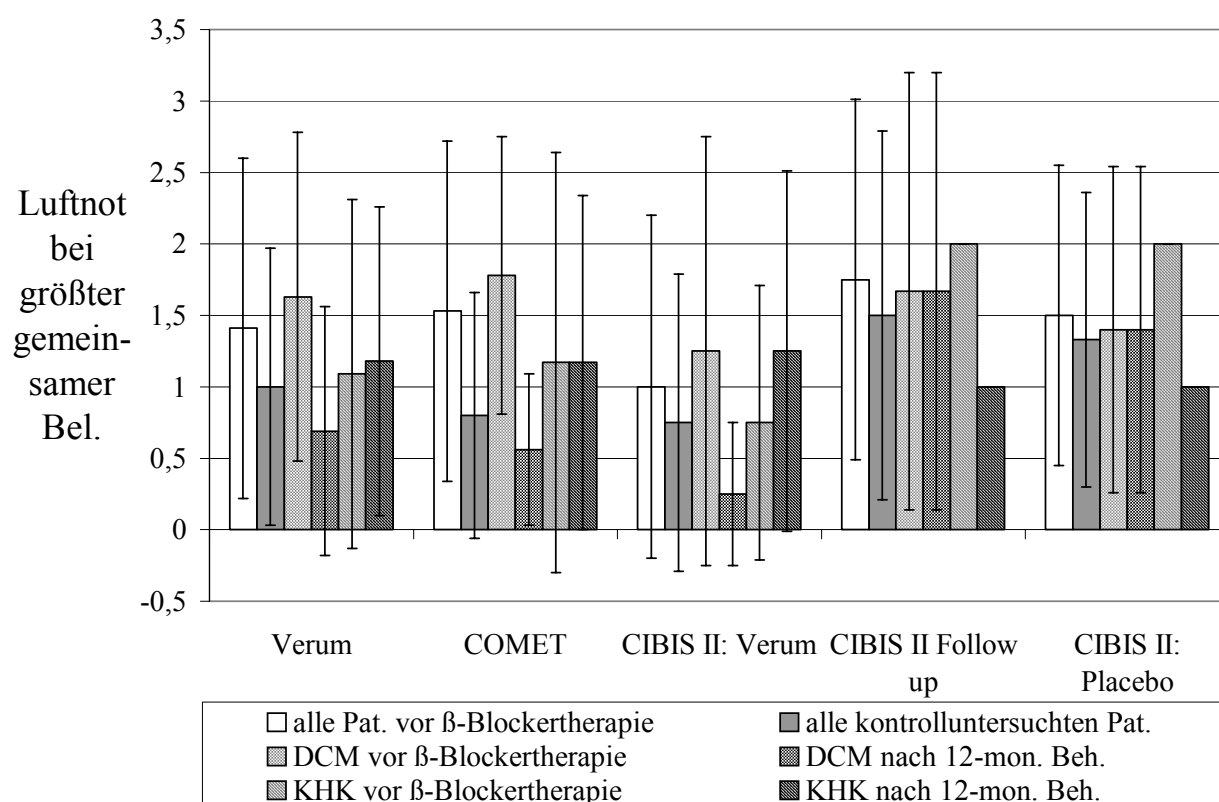


Abb. 4.33: Mittelwerte und Standardabweichungen der Dyspnoesymptomatik bei der größten gemeinsamen Belastung vor und unter chronischer β -Blockertherapie aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Dargestellt sind jeweils Säulenpaare, die erste Säule zeigt die Mittelwerte vor der Behandlung, die zweite Säule die Mittelwerte nach 12-monatiger Behandlung

			n =	Mittel- wert	Median	Standard- abw.	Min	Max
Verum- pat.	vor Beh.	gesamt	27	1,41	2	1,19	0	3
		DCM	16	1,63	2	1,15	0	3
		KHK	11	1,09	1	1,22	0	3
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	27	0,89	1	0,97	0	3
		DCM	16	0,69	0,5	0,87	0	3
		KHK	11	1,18	1	1,08	0	3
COMET	vor Beh.	gesamt	15	1,53	2	1,19	0	3
		DCM	9	1,78	2	0,97	0	3
		KHK	6	1,17	0,5	1,47	0	3
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	15	0,8	1	0,86	0	3
		DCM	9	0,56	1	0,53	0	1
		KHK	6	1,17	1	1,17	0	3
CIBIS II Verum	vor Beh.	gesamt	8	1	0,5	1,2	0	3
		DCM	4	1,25	1	1,5	0	3
		KHK	4	0,75	0,5	0,96	0	2
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	8	0,75	0,5	1,04	0	3
		DCM	4	0,25	0	0,5	0	1
		KHK	4	1,25	1	1,26	0	3
CIBIS II Follow up	vor Beh.	gesamt	4	1,75	2	1,26	0	3
		DCM	3	1,67	2	1,53	0	3
		KHK	1	2	2	0	2	2
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	4	1,5	1,5	1,29	0	3
		DCM	3	1,67	2	1,53	0	3
		KHK	1	1	1	0	1	1
CIBIS II Placebo	vor Beh.	gesamt	6	1,5	1,5	1,05	0	3
		DCM	5	1,4	1	1,14	0	3
		KHK	1	2	2	0	2	2
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	6	1,33	1	1,03	0	3
		DCM	5	1,4	1	1,14	0	3
		KHK	1	1	1	0	1	1

Tabelle 4.32: Dyspnoesyndromatik bei der größten gemeinsamen Belastung vor und unter β -Blockertherapie aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben

Die Dyspnoesymptomatik nimmt bei den mit Verum behandelten DCM-Patienten bei der größten gemeinsamen Belastungsstufe tendenziell ab. Die KHK-Patienten scheinen durch die Therapie bezüglich ihrer Luftnotsymptomatik weniger klar erkennbar zu profitieren. Es zeigen sich in diesen Patientengruppen keine wesentlichen Veränderungen.

Ebenfalls veränderte sich in der Placebogruppe die Symptomatik bei der größten gemeinsamen Belastungsstufe nicht wesentlich.

Die Veränderungen der subjektiv empfundenen Belastung der Patienten nach der Borg-Skala bei der größten gemeinsamen Belastungsstufe vor und unter chronischer β -Blockertherapie sind in der Abbildung 4.34. und in der Tabelle 4.33. dargestellt.

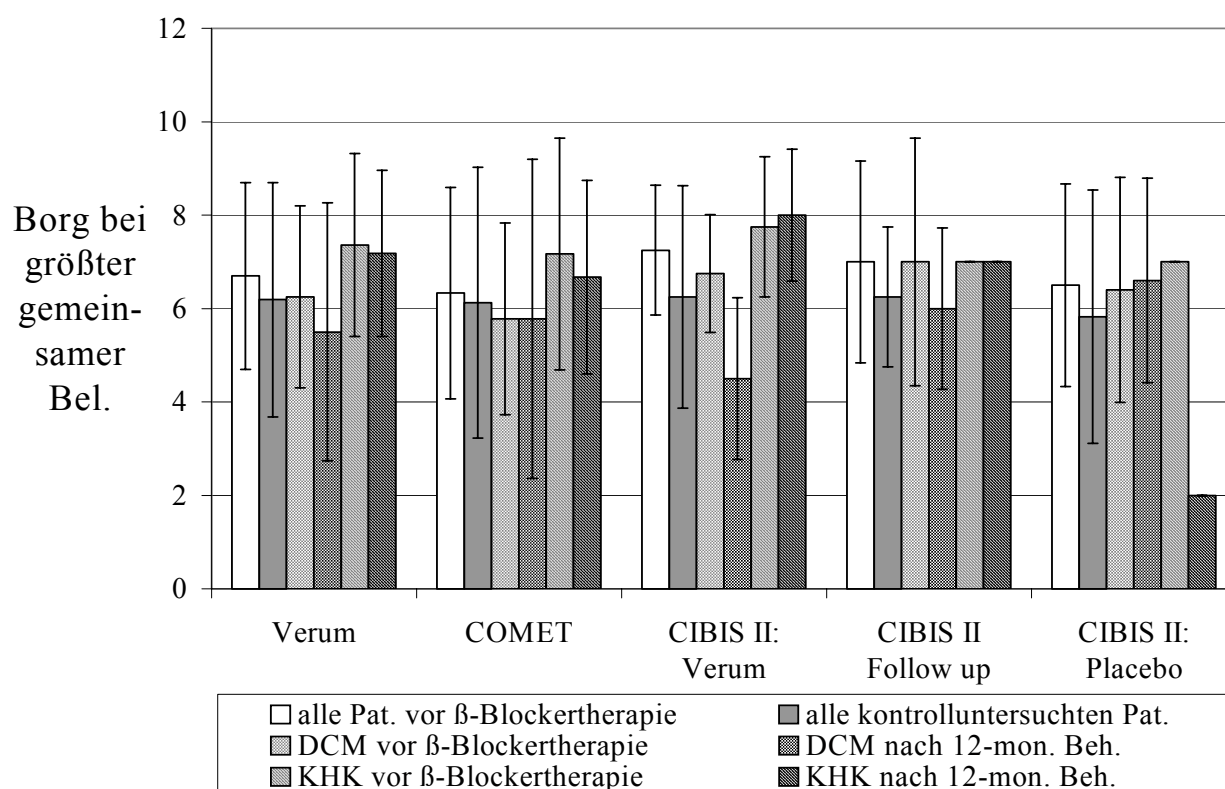


Abb. 4.34: Mittelwerte und Standardabweichungen des subjektiven Belastungsempfinden (nach Borg) bei der größten gemeinsamen Belastung vor und unter β -Blockertherapie aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Dargestellt sind jeweils Säulenpaare, die erste Säule zeigt die Mittelwerte vor der Behandlung, die zweite Säule die Mittelwerte nach 12-monatiger Behandlung

			n =	Mittel- wert	Median	Standard- abw.	Min	Max
Alle Verum- pat.	vor Beh.	gesamt	27	6,7	7	2	3	10
		DCM	16	6,25	6	1,95	3	10
		KHK	11	7,36	7	1,96	5	10
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	27	6,19	7	2,51	1	10
		DCM	16	5,5	5	2,76	1	10
		KHK	11	7,18	7	1,78	5	10
COMET	vor Beh.	gesamt	15	6,33	5	2,26	3	10
		DCM	9	5,78	5	2,05	3	10
		KHK	6	7,17	6,5	2,48	5	10
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	15	6,13	7	2,9	1	10
		DCM	9	5,78	7	3,42	1	10
		KHK	6	6,67	6	2,07	5	10
CIBIS II Verum	vor Beh.	gesamt	8	7,25	7	1,39	5	10
		DCM	4	6,75	7	1,26	5	8
		KHK	4	7,75	7	1,5	7	10
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	8	6,25	7	2,38	3	10
		DCM	4	4,5	4	1,73	3	7
		KHK	4	8	7,5	1,41	7	10
CIBIS II Follow up	vor Beh.	gesamt	4	7	6,5	2,16	5	10
		DCM	3	7	6	2,65	5	10
		KHK	1	7	7	0	7	7
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	4	6,25	6	1,5	5	8
		DCM	3	6	5	1,73	5	8
		KHK	1	7	7	0	7	7
CIBIS II Placebo	vor Beh.	gesamt	6	6,5	7	2,17	3	9
		DCM	5	6,4	7	2,41	3	9
		KHK	1	7	7	0	7	7
	nach 12- mon. Beh.	gesamt	6	5,83	6	2,71	2	10
		DCM	5	6,6	6	2,19	4	10
		KHK	1	2	2	0	2	2

Tabelle 4.33: Subjektives Belastungsempfinden (nach Borg) bei der größten gemeinsamen Belastung vor und unter β -Blockertherapie aller Patienten, die an der Studie teilgenommen haben

In allen Therapiegruppen lassen sich keine wesentlichen Veränderungen im subjektiven Belastungsempfinden bei der größten gemeinsamen Belastungsstufe vor und unter chronischer β -Blockertherapie erkennen.

5. Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Rahmen dieser Untersuchung interessierten besonders die Veränderungen der linksventrikulären Funktion und der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit bei verschiedenen Belastungsstufen. Aus diesem Grund sind im Folgenden die wesentlichen Ergebnisse im Vergleich der Ruheuntersuchung mit den Ergebnissen der unterschiedlichen Belastungsstufen mit Unterteilung in die jeweiligen Subgruppen graphisch zusammengefasst.

5.1. Echokardiographie

Die Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchungen in Ruhe und unter Belastung der Verumgruppe sowie der jeweiligen Subgruppen sind in der Abbildung 5.1. und 5.2. zusammengefasst (siehe auch Tabellen 4.6. bis 4.17)

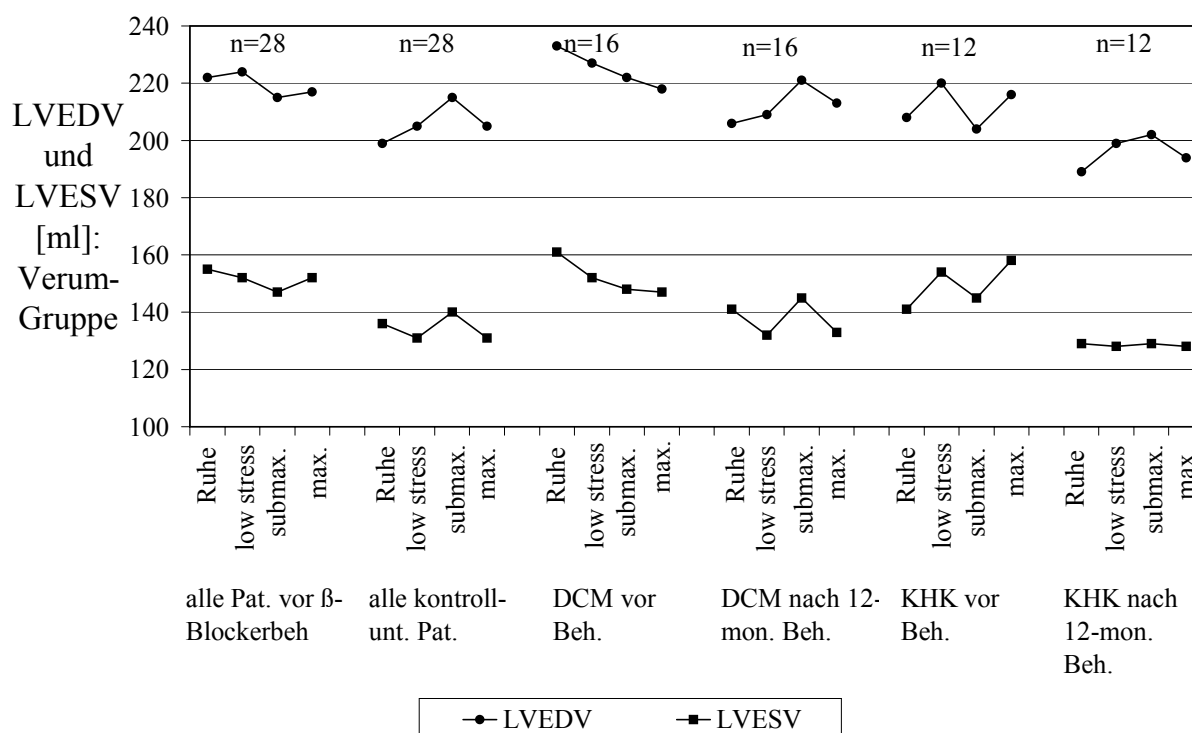


Abb. 5.1: Mittelwerte der linksventrikulären enddiastolischen (LVEDV) und endsystolischen (LVESV) Volumina in Ruhe, bei leichter, submaximaler und maximaler Belastung aller Patienten, die Verum erhielten, mit Differenzierung in die jeweiligen Subgruppen. Dargestellt sind die Ergebnisse vor und nach 12-monatiger Behandlung.

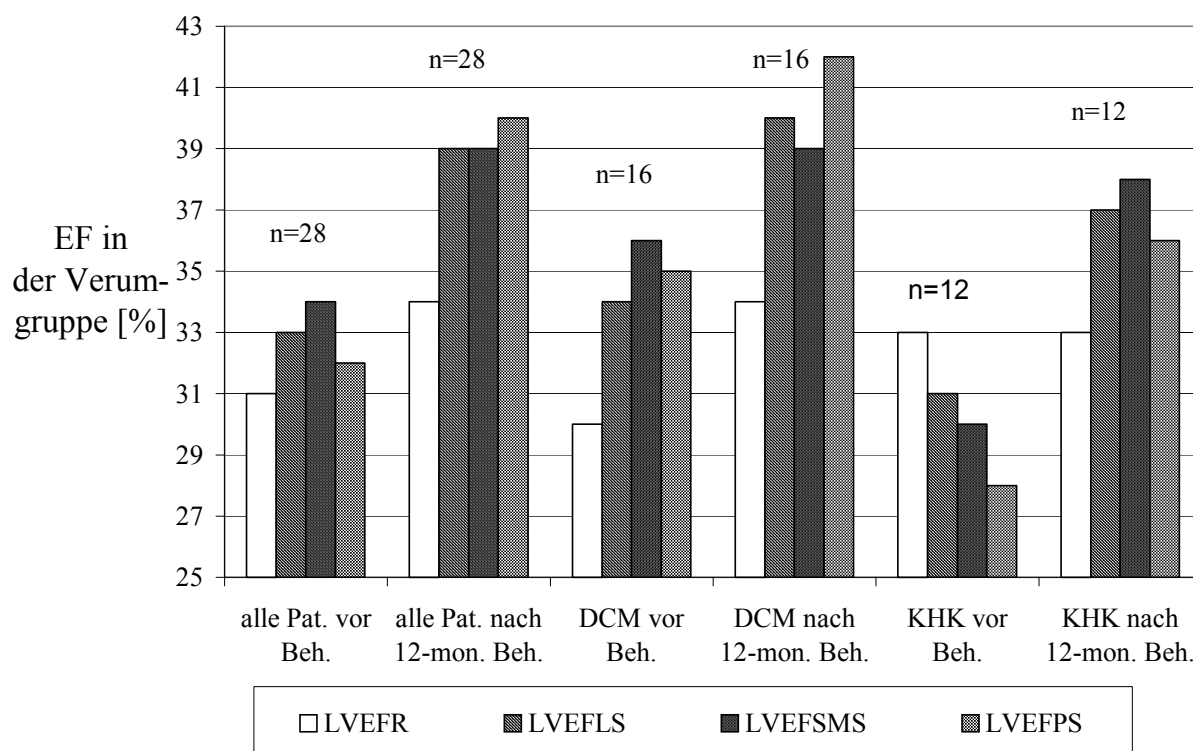


Abb. 5.2: Mittelwerte der Ejektionsfraktion (EF) in Ruhe, bei leichter, sub-maximaler und maximaler Belastung aller Patienten, die Verum erhielten, mit Differenzierung in die jeweiligen Subgruppen. Dargestellt sind die Ergebnisse vor und nach 12-monatiger Behandlung. (LVEFR = linksventrikuläre EF in Ruhe, LVEFLS = linksventrikuläre EF bei leichter Belastung, LVEFSMS = linksventrikuläre EF bei submaximaler Belastung, LVEFPS = linksventrikuläre EF bei maximaler Belastung)

Es zeigt sich zunächst, daß im Vergleich der Mittelwerte die enddiastolischen Volumina in Ruhe unter Behandlung mit β -Rezeptorenblockern signifikant abnehmen ($p = 0,009$, s. S. 37). Unter Belastung nimmt das enddiastolische Volumen bis zur submaximalen Belastung in der Untersuchung vor der Behandlung ab, bei maximaler Belastung kommt es jedoch wieder zu einer Zunahme der enddiastolischen Volumina als mögliches Zeichen der Dekompensation. Unter Behandlung mit einem β -Rezeptorenblocker nehmen im Verlauf der Belastungsuntersuchung die enddiastolischen Volumina zu. Es kommt bei maximaler Belastung zu einer Abnahme der enddiastolischen Volumina im Vergleich zur submaximalen Belastung. Es lässt sich im Vergleich der Mittelwerte der endsystolischen Volumina vor und unter der Behandlung mit β -Rezeptorenblockern eine signifikante Abnahme der endsystolischen Volumina in Ruhe ($p = 0,001$, s. S. 39), bei leichter Belastung ($p = 0,032$, s.

S. 47) sowie bei maximaler Belastung ($p = 0,045$, s. S. 60) erkennen. Im Verlauf der Belastung zeigt sich unter der Behandlung, daß die endsystolischen Volumina bei leichter Belastung zunächst abnehmen, bei submaximaler Belastung wieder zunehmen und ebenfalls wie die enddiastolischen Volumina bei maximaler Belastung wieder abnehmen. Eine mögliche Erklärung könnte sein, daß es unter chronischer β -Blockade gemäß dem Frank-Starling-Mechanismus bei submaximaler Belastung zu einer Erhöhung der linksventrikulären Volumina kommt. Erst unter maximaler Belastung scheint die Katecholaminwirkung durch eine Steigerung der Kontraktilität zu einer Verminderung der endsystolischen und enddiastolischen Volumina zu führen. Dies spiegelt die re-induzierte Katecholaminwirkung auf die β -Rezeptoren durch die β -Blockerbehandlung wider.

Die Ejektionsfraktion (EF) in Ruhe nimmt vor allem bei den Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie nach 12 monatiger β -Blockerbehandlung im Mittelwertvergleich tendenziell zu. Unter der Behandlung mit β -Rezeptorenblockern nimmt die Ejektionsfraktion bis zur maximalen Belastung weiter zu, während dies vor der Behandlung nicht der Fall war. Dieser Effekt ist bei den Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie eindrucklicher zu erkennen, doch auch in der Gruppe der Patienten mit koronarer Herzerkrankung nachweisbar. In der Gesamtgruppe aller mit Verum behandelten Patienten nimmt die Ejektionsfraktion bei leichter Belastung ($p = 0,007$, s. S. 50), bei submaximaler Belastung ($p = 0,021$, s. S. 56) und bei maximaler Belastung ($p = 0,003$, s. S. 62) signifikant zu.

5.1.1. Kontraktile Reserve

Die kontraktile Reserve beschreibt die prozentuale Veränderung der Ejektionsfraktion während der Belastung im Vergleich zur Ruhesituation. Um die kontraktile Reserve im Verlauf einer Belastungsuntersuchung zu beobachten, wurden in der vorliegenden Arbeit Berechnungen zur kontraktilen Reserve im Vergleich zwischen Ruhe-EF und EF bei leichter Belastung sowie zwischen Ruhe und submaximaler Belastung durchgeführt.

Die Ergebnisse zur kontraktilen Reserve sind in der Abbildung 5.3. im direkten Vergleich zusammengefasst (siehe auch Tabelle 4.18 und 4.19.).

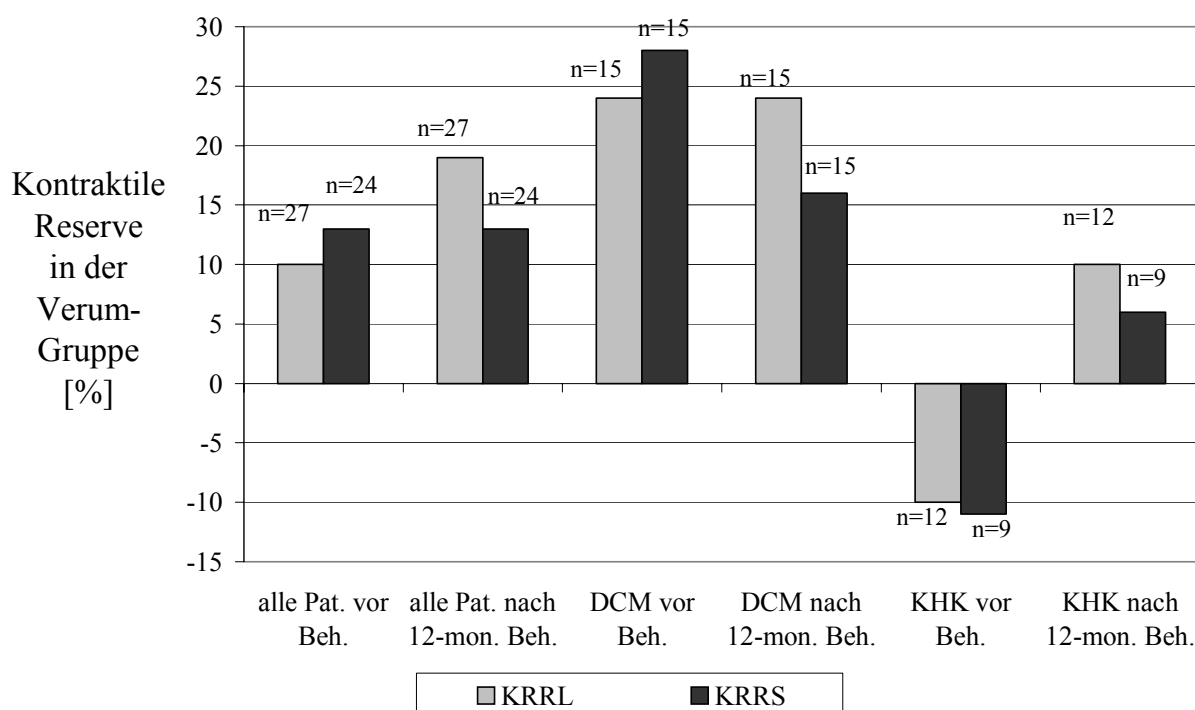


Abb. 5.3: Mittelwerte der kontraktilen Reserve aller Patienten der Verumgruppe im Vergleich zwischen Ruhe-EF und leichter Belastung (KRRL) und zwischen Ruhe-EF und submaximaler Belastung (KRRS)

Betrachtet man die Veränderungen der kontraktilen Reserve in der Gesamtgruppe der Patienten, die mit Verum behandelt wurden, so zeigt sich zunächst, daß die kontraktile Reserve im Vergleich zwischen Ruhe-EF und EF bei leichter Belastung sowie im Vergleich zwischen Ruhe-EF und EF bei submaximaler Belastung unter chronischer β -Blockertherapie zunimmt, das Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ jedoch nicht erreicht. Betrachtet man die Veränderungen der kontraktilen Reserve in den Untergruppen, zeigt sich, daß die kontraktile

Reserve der DCM-Patienten sich nur gering verändert. Im Vergleich zwischen Ruhe-EF und EF bei leichter Belastung nimmt die kontraktile Reserve der DCM-Patientengruppe unter der Behandlung tendenziell ab. Der Vergleich in der Gruppe der KHK-Patienten macht deutlich, daß diese Patienten in der Untersuchung vor der Behandlung mit β -Rezeptorenblockern keine kontraktile Reserve aufweisen. In der Kontrolluntersuchung der Patienten mit Herzinsuffizienz ischämischer Genese lässt sich jedoch eine gute kontraktile Reserve erkennen. Die Zunahme der kontraktilen Reserve ist in dieser Patientengruppe im Vergleich zwischen Ruhe-EF und EF bei leichter Belastung ausgeprägter als im Vergleich zwischen Ruhe-EF und EF bei submaximaler Belastung.

5.2. Laufbandspiroergometrie

Die Ergebnisse der erreichten Leistung und der erreichten Sauerstoffaufnahme bezogen auf das Körpergewicht bei maximaler und bei der größten gemeinsamen Belastungsstufe vor und unter Behandlung aller Patienten, die im Rahmen der Studie mit Verum behandelt wurden, sind in der Abbildung 5.4. zusammengefasst (siehe auch Tabelle 4.26., 4.27. und 4.28.).

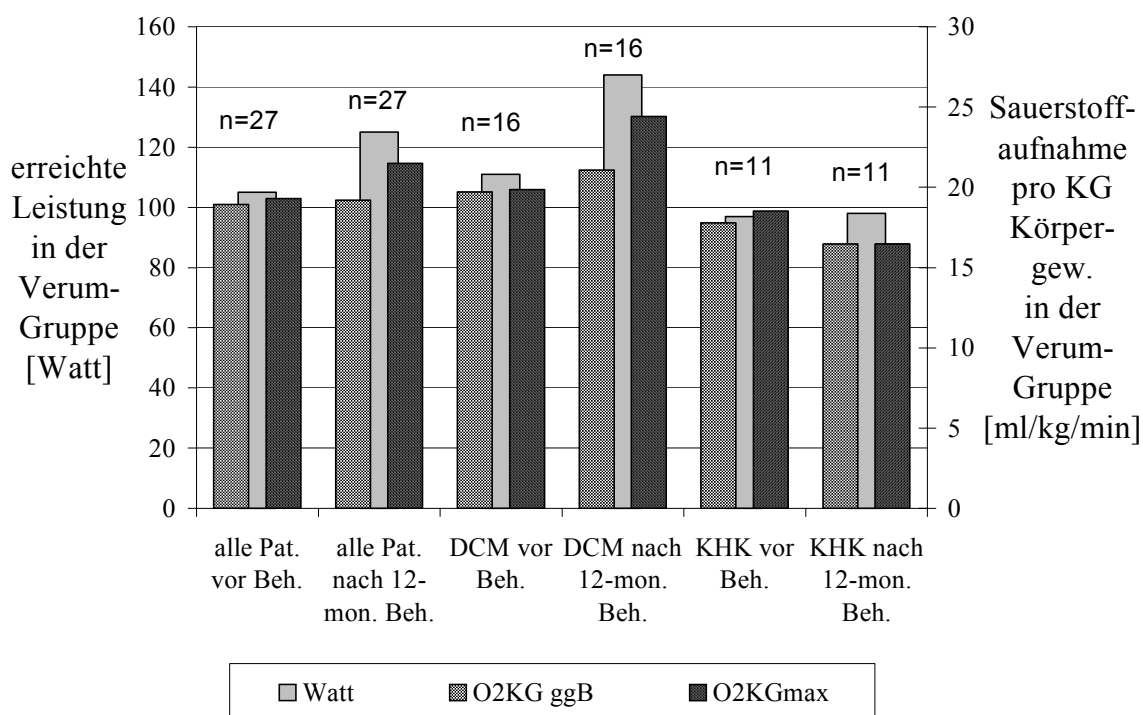


Abb. 5.4: Mittelwerte der erreichten Leistung und der Sauerstoffaufnahme bei maximaler und bei größter gemeinsamer Belastung vor und nach 12-monatiger Behandlung aller Patienten der Verumgruppe (O2KGggB = Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm Körpergewicht bei der größten gemeinsamen Belastung vor und unter der Behandlung, O2KGmax = Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm Körpergewicht bei maximaler Belastung)

Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie scheinen unter der β -Blockerbehandlung eine höhere Leistung erzielen zu können. In der Gruppe der Patienten mit koronarer Herzkrankung verändert sich die erreichte Leistung unter der Behandlung weniger klar erkennbar als in der Gruppe der DCM-Patienten. In der mit Verum behandelten DCM-Gruppe steigt die Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm Körpergewicht bei der größten gemeinsamen Belastungsstufe vor und unter der Behandlung und bei maximaler Belastung tendenziell an. In der Gruppe der KHK-Patienten nimmt die Sauerstoffaufnahme bezogen auf das Körpergewicht unter der Behandlung bei beiden Belastungsstufen eher ab. Auf statistische Signifikanzberechnungen wurde in diesen Gruppen wegen der zu geringen Fallzahlen verzichtet.

6. Diskussion

Seit Waagstein et al. 1975 erstmals eine Verbesserung der kardialen Funktion, der Symptomatik und der Belastungsfähigkeit von mit β -Blockern behandelten Patienten beschrieb (67), wurden zahlreiche Untersuchungen über die Auswirkungen der β -Rezeptorenblockertherapie und deren Wirkung auf das insuffiziente Herz durchgeführt. In mehreren großen Studien, konnte nachgewiesen werden, daß die Letalität herzinsuffizienter Patienten durch β -Rezeptorenblockerbehandlung signifikant reduziert wird (CIBIS II, MERIT-HF, COPERNICUS) (11, 41, 50). Zahlreiche kleinere Studien haben sich mit der Wirkung von β -Blockern auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit und die linksventrikuläre Funktion beschäftigt. Es wird ein einheitlich positiver Effekt auf die linksventrikuläre Ejektionsfraktion in Ruhe beschrieben, während bei den Beobachtungen zur kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit durch chronische β -Blockade divergierende Ergebnisse vorliegen (68, 43, 19, 7, 20, 35, 42, 2, 48, 21, 49, 1, 26).

Ziel dieser Studie war es, die Wirkung von chronischer β -Rezeptorenblockade über 12 Monate auf die linksventrikuläre Funktion und die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit zu prüfen. In der Literatur finden sich nur wenige Daten zu linksventrikulären Volumina und daraus resultierend zur linksventrikulären Ejektionsfraktion unter Belastung. Die Behandlungsdauer betrug in diesen bisher durchgeführten Studien maximal 6 Monate. Zur Beurteilung der o.g. Parameter wurde die Radionuklid-Ventrikulographie angewendet.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten zur linksventrikulären Funktion unter Belastung nach einer 12-monatigen Langzeittherapie mit β -Rezeptorenblockern gewonnen. Es wurden drei Belastungsstufen definiert und die Volumina und die Ejektionsfraktion bei leichter, submaximaler und maximaler Belastung gemessen. Im Gegensatz zu der in der Literatur zur verwendeten Radionuklid-Ventrikulographie wurde in der vorliegenden Arbeit systematisch die Stressechokardiographie zur Bestimmung der linksventrikulären Volumina und der daraus abgeleiteten Ejektionsfraktion unter Belastung genutzt.

Die Durchführung der Laufbandspiroergometrie und die Dokumentation der Symptomatik sollte neben den Daten der Stressechokardiographie Aufschluss über die Auswirkungen einer chronischen β -Blockertherapie auf das kardiorespiratorische System, die Leistungsfähigkeit und das subjektive Befinden des Patienten ergeben.

6.1. Echokardiographie

Mit der Farbdopplerechokardiographie lässt sich die linksventrikuläre Funktion reproduzierbar und im Verlauf bestimmen. Die Ejektionsfraktion und die linksventrikulären Diameter charakterisieren die systolische Herzinsuffizienz (53). Die Funktion der Klappen, die regionale Wandbewegung, die Größe der Vorhöfe oder Perikarderkrankungen lassen sich erfassen. Die gute Übereinstimmung der aus der zweidimensionalen Echokardiographie erhobenen linksventrikulären Volumina und Ejektionsfraktion in Ruhe mit denselben Parameter der Ventrikulographie ist gut etabliert (23). Ein Vergleich von bildgebenden Methoden zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion ergab, daß die zwei-dimensionale Echokardiographie in der Kosten-Nutzen-Abwägung den größeren Informationsgewinn bietet (70). Ein potentieller Nachteil der Echokardiographie ist jedoch, daß sie den Ruf der Untersucherabhängigkeit noch nicht gänzlich abgestreift hat. Wegen der inzwischen erheblich verbesserten echokardiographischen Bildgebung tritt diese jedoch immer weiter in den Hintergrund.

Echokardiographische Untersuchungen unter Belastung dienen hauptsächlich zum Ischämienachweis und zur Vitalitätsdiagnostik bei koronarer Herzerkrankung. Nur wenige Untersucher wandten die Stressechokardiographie bei herzinsuffizienten Patienten (39, 17) an. Daten zur linksventrikulären Funktion unter Belastung unter β -Blockertherapie sind in der Literatur rar. Genth-Zotz et al. (26) behandelten 52 Patienten mit Herzinsuffizienz ischämischer und nicht ischämischer Genese der NYHA-Klassen II-III doppelblind, randomisiert und placebokontrolliert über 6 Monate mit Metoprolol. Sie konnten eine Zunahme der Ejektionsfraktion bei submaximaler und maximaler Belastung beobachten. Zur Bestimmung der linksventrikulären Volumina und der Ejektionsfraktion wurde die Radionuklid-Ventrikulographie angewendet.

Die Echokardiographie bietet gegenüber der Radionuklid-Ventrikulographie die Möglichkeit, ohne Strahlenbelastung die linksventrikulären Volumina und die Ejektionsfraktion zu bestimmen. Es entstehen in der Echokardiographie keine Summationsartefakte, da die Daten zur Berechnung der endsystolischen und enddiastolischen Volumina im Gegensatz zur Radionuklid-Ventrikulographie aus einem einzigen Herzzyklus gewonnen werden können. Zusätzlich können Bewegungs- und Atmungsartefakte z.B. durch Anpassung der Schallposition ausgeglichen werden. Die Datenakquisition wird in weit geringerem Maße durch Herzrhythmusstörungen beeinflusst als dies bei der RNV der Fall ist. Unter echokardiographischer Kontrolle ist es möglich, die linksventrikulären Volumina und die

Ejektionsfraktion während ein und derselben Belastungsuntersuchung auf verschiedenen Belastungsniveaus zu untersuchen. Somit konnte bei der Planung der Untersuchung davon ausgegangen werden, daß die Echokardiographie eine gute Methode zur Analyse der Wirksamkeit und der Therapieeffekte in Ruhe und unter Belastung darstellt.

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals systematisch die Stressechokardiographie zur Untersuchung der linksventrikulären Volumina und der linksventrikulären Ejektionsfraktion unter Belastung vor und nach einer 12-monatigen Behandlung mit β -Rezeptorenblockern genutzt. Insgesamt zeigen die vorliegenden Ergebnisse in der Tat, daß die Stressechokardiographie eine einfach durchzuführende und vom Patienten gut tolerierte Methode ist, die kardiale Funktion auch schwer herzinsuffizienter Patienten unter Belastung zu beurteilen. Komplikationen bei der Durchführung der Stressechokardiographie mit dynamischer Belastung wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht beobachtet.

Im Einklang mit der Literatur (26) lassen die vorliegenden Ergebnisse in der Gesamtgruppe aller mit Verum behandelten Patienten eine statistisch signifikante Verbesserung der Ejektionsfraktion bei submaximaler (+ 13,4 %, $p = 0,021$, s. S.56) und maximaler (+ 23 %, $p = 0,003$, s. S.62) Belastung durch Behandlung mit β -Rezeptorenblockern erkennen. In der Literatur wurden bisher Veränderungen der Volumina und der Ejektionsfraktion bei leichter Belastung unter der Behandlung mit β -Blockern nicht beschrieben. Es zeigt sich, daß das endsystolische Volumen bei leichter Belastung um 14,4 % statistisch signifikant abnimmt ($p = 0,032$, s. S. 47) und die Ejektionsfraktion bei leichter Belastung um 19,1 % ebenfalls statistisch signifikant zunimmt ($p = 0,007$, s. S. 50). Eine signifikante Verbesserung der Ejektionsfraktion in Ruhe konnte nicht nachgewiesen werden (s. S. 42). Jedoch ergab sich in Ruhe eine signifikante Verkleinerung der endsystolischen (- 7,9 %, $p = 0,001$, s. S. 34) und enddiastolischen (- 5,3 %, $p \leq 0,001$, s. S. 32) Diameter und eine signifikante Reduktion der linksventrikulären endsystolischen (- 12,3 %, $p = 0,036$, s. S. 39) und der enddiastolischen (- 10,4 %, $p = 0,009$, s. S.37) Volumina. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit belegen eindrücklich, daß herzinsuffiziente Patienten durch eine chronische β -Rezeptorenblocker-Behandlung vor allem unter Belastung in Form einer statistisch signifikanten Zunahme der Ejektionsfraktion profitieren. Dies ließ sich auf den drei innerhalb dieser Untersuchung gewählten Belastungsniveaus nachweisen. Gerade die Tatsache, daß in dieser Arbeit zwar keine statistisch signifikante Zunahme der Ruhe-EF, wohl aber deutliche Zunahmen der EF von leichter bis maximaler Belastung nachgewiesen werden konnten, belegt eindrücklich, daß durch chronische β -Blockertherapie die Katecholaminrefraktärität dieser Patienten beseitigt und damit die Ansprechbarkeit des Myokards auf Katecholamine re-etabliert werden kann.

Die Arbeit trägt somit entscheidend zum pathophysiologischen Verständnis der β -Rezeptorenblocker-Therapie bei Herzinsuffizienz bei. Vor allem die in vielen Studien belegte Verbesserung der Lebensqualität (66, 64, 41, 11, 50) wird vor dem Hintergrund dieser neuen Daten besonders gut verständlich.

6.2. Laufbandspiroergometrie

Eine gute Möglichkeit zur Bestimmung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit ist die Spiroergometrie. So sind z.B. die Sauerstoffaufnahme, Kohlendioxidaufgabe, der respiratorische Quotient und der Sauerstoffpuls bei maximaler und submaximaler (an der anaeroben Schwelle) Belastung objektive und gut reproduzierbare Parameter zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit des kardiopulmonalen Systems (13). Ein wichtiger spiroergometrisch bestimmbarer Wert ist die maximale Sauerstoffaufnahme bezogen auf das Körpergewicht (ml O₂-Aufnahme/kg KG). Sie gilt als ein Standardparameter zur Beschreibung der Belastungskapazität und korreliert gut mit dem maximalen Herzzeitvolumen (13). Eine maximale Sauerstoffaufnahme von weniger als 14 ml/kg/min bei schwerer Herzinsuffizienz gilt heute als relative Indikation zur Herztransplantation (45, 16).

Die Laufbandspiroergometrie wurde in der vorliegenden Studie zur Beurteilung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit vor und nach 12-monatiger β -Blockertherapie eingesetzt.

Wie erwartet, nahm entsprechend den Daten der Literatur (68, 2, 26, 48, 8, 14, 24, 27, 30, 42, 35, 49, 3, 12, 36, 43, 7, 1) die Herzfrequenz in Ruhe (- 21 %, $p \leq 0,001$, s. S. 69) sowie unter maximaler Belastung (- 12,6 %, $p \leq 0,001$, s. S. 71) in der Gesamtgruppe aller mit Verum behandelten Patienten unter der Behandlung mit β -Rezeptorenblockern statistisch signifikant ab. Entsprechend war in dieser Gruppe eine signifikante Zunahme des maximalen Sauerstoffpuls' zu beobachten (+ 28,3 %, $p = 0,001$, s. S. 91). Der systolische Blutdruck in Ruhe nahm statistisch signifikant um 6,1 % ab ($p = 0,047$, s. S. 75). Eine signifikante Steigerung der maximalen Leistung konnte nicht gezeigt werden (s. S. 81). In der Literatur finden sich zur Frage der Verbesserung der Leistungsfähigkeit durch β -Rezeptorenblocker-Behandlung divergierende Ergebnisse. In mit Metoprolol durchgeführten Studien konnten längere symptomfreie Belastungszeiten (68, 2, 21, 24) und verbesserte Werte im 6-Minuten-Gehtest (26) erzielt werden. Unter den mit Carvedilol durchgeführten Studien wurde in zwei Studien eine verbesserte Leistungsfähigkeit beobachtet. Zahlreiche Studien, die mit

Carvedilol durchgeführt wurden, kamen allerdings zu dem Ergebnis, daß chronische β -Rezeptorenblocker-Behandlung herzinsuffizienter Patienten zu keinen wesentlichen Veränderungen der Belastungsfähigkeit führt (14, 52, 8, 49, 3). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, daß es durch die Reduktion der Herzfrequenz durch die chronische β -Blockade zu einer induzierten chronotropen Inkompetenz (25) kommt, die leistungslimitierend ist. Dies mag für einzelne Patienten zutreffen. In der vorliegenden Studie macht der Vergleich der Mittelwerte der Herzfrequenzen unter maximaler Belastung nach 12-monatiger β -Blockerbehandlung in der Gesamtgruppe aller mit Verum behandelten Patienten deutlich, daß die Kriterien der chronotropen Inkompetenz nach der Definition der American Heart Association (25) allenfalls nur grenzwertig erfüllt sind, so daß dies als alleinige Erklärung der fehlenden Leistungssteigerung nicht ausreicht.

Die maximale Sauerstoffaufnahme bezogen auf das Körpergewicht zeigte in der vorliegenden Studie lediglich eine Tendenz zu höheren Werten unter β -Blockade, erreichte jedoch das geforderte Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ nicht. In mehreren Studien, die mit Carvedilol oder Buccindolol durchgeführt wurden, waren ebenfalls keine signifikanten Veränderungen der Sauerstoffaufnahme nachweisbar (49, 1). In Studien, die mit Metoprolol durchgeführt wurden, fand sich hingegen eine signifikante Verbesserung der Sauerstoffaufnahme (48, 26).

In den meisten bisher durchgeführten Studien wurden vor allem Veränderungen der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit bei maximaler Belastung oder bei Belastung an der anaeroben Schwelle untersucht. Die Auswertung der Daten an der anaeroben Schwelle war in der vorliegenden Arbeit nicht sinnvoll, da die Patienten, die in diesem Rahmen untersucht wurden, aufgrund ihrer schweren Herzinsuffizienz durch Symptome limitiert waren und aus diesem Grund die Belastung bei einigen Patienten abgebrochen werden musste. Dadurch konnten oftmals zu wenig Messwerte erhoben werden, die eine hinreichend sichere Bestimmung der anaeroben Schwelle zuließen. Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Studie die Belastungsstufen aus der Vor- und der Kontrolluntersuchung verglichen und erstmals systematisch die kardiorespiratorischen und metabolischen Werte bei der größten gemeinsamen Belastungsstufe aus der Untersuchung vor Behandlungsbeginn und der Kontrolluntersuchung gemessen und statistisch ausgewertet.

In der Gesamtgruppe aller mit Verum behandelten Patienten nahm die Herzfrequenz (- 18 %, $p \leq 0,001$, s. S. 73) bei dieser Belastung ebenso wie die Herzfrequenz in Ruhe und bei maximaler Belastung statistisch signifikant ab. Dementsprechend stieg der Sauerstoffpuls ($p \leq 0,001$, s. S. 89) bei dieser Belastung um 27,3 % statistisch signifikant an. Der systolische Blutdruck bei der größten gemeinsamen Belastung nahm um 8,2 % ($p = 0,013$, s. S. 79)

signifikant ab. Weiterhin konnte eine statistisch signifikante Abnahme des respiratorischen Quotienten bei der größten gemeinsamen Belastungsstufe der Vor- und Kontrolluntersuchung beobachtet werden (- 6,2 %, $p = 0,013$, s. S. 87). Die signifikante Abnahme des respiratorischen Quotienten macht deutlich, daß die Patienten in der Kontrolluntersuchung bei gleicher Leistung objektiv weniger belastet waren als in der Voruntersuchung. Daraus lässt sich die verbesserte kardiale Funktion durch die Behandlung mit β -Rezeptorenblockern erkennen, die zu einer besseren Sauerstoffversorgung vor allem der Skelettmuskulatur führt. Wie oben beschrieben konnte jedoch nur eine Tendenz zur Verbesserung der auf das Körpergewicht bezogenen Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung beobachtet werden, da die Utilisation des angebotenen Sauerstoffs im Bereich der peripheren Muskulatur nicht zunimmt.

Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz wird in der Regel im klinischen Alltag körperliche Schonung empfohlen, so daß die Skelettmuskulatur nicht trainiert wird. So kann trotz eines verbesserten Angebots nicht vermehrt Sauerstoff in der Muskulatur verbraucht werden. Es gibt in der Literatur Untersuchungen zu kontrolliertem Belastungstraining von herzinsuffizienten Patienten. So wurde in einer Studie der European Heart Failure Training Group eine signifikante Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme (+ 13 %) bei chronisch herzinsuffizienten Patienten, die 16 Wochen kontrolliert trainiert wurden, beobachtet im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die nicht trainiert wurde (22). Demzufolge kann durch die zusätzliche medikamentöse Behandlung der Patienten mit einem β -Rezeptorenblocker allein kein Anstieg der Sauerstoffaufnahme erreicht werden. Erst durch moderates körperliches Training kann der Sauerstoffverbrauch und damit auch die Sauerstoffaufnahme gesteigert werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen nahe, daß die β -Rezeptorenblocker-Behandlung durch die verbesserte kardiale Funktion die Grundlage bildet, der mangelnde Sauerstoffverbrauch der peripheren Muskulatur eine Zunahme der Sauerstoffaufnahme jedoch begrenzt.

6.3. Symptomatik

Daten zur Symptomatik herzinsuffizienter Patienten unter β -Rezeptorenblocker-Behandlung bei Belastung finden sich in der Literatur nicht. In der vorliegenden Studie wurde die Dyspnoesymptomatik und die subjektive Einschätzung der Belastung nach Borg (5) bei der größten gemeinsamen Belastungsstufe vor und unter β -Blockerbehandlung verglichen. Trotz der mit der Spiroergometrie nachgewiesenen signifikanten Reduktion des respiratorischen Quotienten als objektiven Parameter zur Einschätzung der Belastung, konnte nur eine Tendenz zur Verbesserung der Dyspnoesymptomatik und der subjektiven Belastungseinschätzung beobachtet werden. Dies kann ebenfalls als Hinweis auf den mangelnden Trainingszustand der peripheren Skelettmuskulatur der von uns untersuchten Patienten gewertet werden.

6.4. Limitationen der vorliegenden Arbeit

Mit 45 Patienten konnte für ein multizentrisches Design eine beträchtliche Anzahl von Patienten eingeschlossen werden. Bei dieser Gesamtgruppe konnten mit hinreichender Berechtigung statistische Analysen durchgeführt werden.

Limitationen der Arbeit ergeben sich durch die z.T. geringen Fallzahlen der Untergruppen. Die Patienten wurden in Subgruppen eingeteilt, um die Wirkung der Behandlung in Abhängigkeit von der Ätiologie der Herzinsuffizienz und vom verwendeten Medikament bzw. Placebo - wenn auch nur auf rein deskriptiver Ebene - analysieren zu können und die pathophysiologischen Zusammenhänge besser zu verstehen. Die Ergebnisse der Subgruppen sind im Ergebnisteil dargestellt, Signifikanzberechnungen wurden für diese Gruppen nicht durchgeführt.

Ein kleiner Teil der Patienten ($n = 6$) wurde offen mit Bisoprolol behandelt, während die Mehrzahl ($n = 39$) der Patienten doppelblind, randomisiert im Rahmen von Multi-centerstudien untersucht wurde. Um einen Einfluss auf die objektiven Ergebnisse durch diese methodische Einschränkung der vorliegenden Arbeit zu minimieren, wurde die Auswertung der Daten geblindet durchgeführt, d. h. bei der Auswertung waren die Daten der Patienten und damit die Therapie nicht bekannt.

6.5. Ausblick

Insgesamt belegen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, daß die Therapie der Herzinsuffizienz mit β -Rezeptorenblockern zusätzlich zur Basistherapie aus ACE-Hemmer, Diuretika und Digitalis die kardiale Funktion unter Belastung verbessert. Der Anstieg der Ejektionsfraktion unter Belastung ist die Grundlage für eine verbesserte Kreislagsituation der herzinsuffizienten Patienten. Durch die Reduktion der Herzfrequenz als Folge der β -Rezeptorenblockertherapie verlängert sich die diastolische Füllungsphase, wodurch die Perfusion des Herzens verbessert wird. Die signifikante Abnahme des respiratorischen Quotienten bei der größten gemeinsamen Belastungsstufe von Vor- und Kontrolluntersuchung spiegelt die verbesserte kardiale Funktion, in Form der Zunahme der Ejektionsfraktion, wider. Die Herzarbeit der Patienten wird durch die Behandlung ökonomisiert, d.h. die Patienten sind unter der Behandlung in der Lage, Belastung länger im aeroben Stoffwechselbereich auszuführen als vor der Behandlung. Die Ergebnisse verdeutlichen, daß die kardiale Leistungsfähigkeit durch die Behandlung mit β -Rezeptorenblockern verbessert wird. Durch die empfohlene körperliche Schonung ist jedoch die periphere Sauerstoffutilisation limitiert, so daß nunmehr dies und nicht mehr die kardiale Leistungsfähigkeit den begrenzenden Faktor der Sauerstoffaufnahme darstellt. Somit erklärt sich, warum trotz verbesserter kardialer Funktion keine signifikante Zunahme der Leistung und der Sauerstoffaufnahme oder eine signifikante Verbesserung der Symptomatik erreicht wird. Bereits Schuler et al. konnten zeigen, daß bei submaximaler Belastung die periphere Muskelperfusion verbessert wird und die Sauerstoffutilisation im Gewebe zunimmt (60). Die medikamentöse Therapie bietet somit die Grundlage der verbesserten kardialen Funktion, moderates körperliches Training sollte zusätzlich die Nutzung des verbesserten Angebotes im Bereich der Skelettmuskulatur steigern.

Die Konsequenz aus den vorliegenden Ergebnissen in Zusammenschau mit den Daten der Literatur sollte eine Kombinationstherapie für chronisch herzinsuffizienter Patienten aus der zusätzlich zur Basistherapie verabreichten β -Rezeptorenblockerbehandlung und moderatem körperlichen Training sein.

Gegenstand einer weiteren Untersuchung zu diesem Thema könnte die Evaluierung einer individuellen Trainingsbelastung für herzinsuffiziente Patienten mittels Stressechokardiographie sein. Hierdurch könnte die Ventrikelfunktion unter Belastung beurteilt und damit eine Dekompensation vermieden werden. Die Patienten sollten in einer randomisierten Studie zunächst mit β -Blockern bis zur Aufhebung der

Katecholaminrefraktärität des Myokards vorbehandelt und danach randomisiert mit submaximaler, echokardiographisch evaluierter Belastung trainiert werden. Nach einem festgelegten Trainingsintervall sollten erneut Parameter zur kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit untersucht und mit einer Kontrollgruppe verglichen werden.

7. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Auswirkungen chronischer β -Rezeptoren-blocker-Behandlung auf die linksventrikulären Dimensionen, die linksventrikuläre Funktion, die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit und die Symptomatik herzinsuffizienter Patienten der NYHA-Klassen II-IV untersucht. Ziel war es vor allem, die Veränderungen der linksventrikulären Funktion in Ruhe, bei leichter, submaximaler und maximaler Belastung vor und nach 12-monatiger β -Blockerbehandlung mit streßechokardiographischen Methoden zu messen, um hierdurch zu einem besseren Verständnis der Wirkung von β -Blockern bei Herzinsuffizienz zu gelangen.

Es wurden 45 Patienten echokardiographisch in Ruhe untersucht, die echokardiographischen Untersuchungen unter Belastung und die Spiroergometrie auf einem Laufband waren bei 44 Patienten möglich. 39 Patienten wurden doppelblind und randomisiert im Rahmen der CIBIS II- und der COMET-Studie entweder mit Bisoprolol oder Placebo (CIBIS II) oder mit Carvedilol oder Metoprolol (COMET) behandelt. Die Behandlung wurde nach vorgegebenen Titrationsschritten bis zu der maximal tolerierten Dosis gesteigert. Nach Abschluss der CIBIS II-Studie wurden 6 Patienten, die im doppelblinden Teil der Studie Placebo erhalten hatten, offen mit Bisoprolol behandelt. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden diese Patienten während der offenen Behandlung echokardiographisch in Ruhe und unter Belastung und mittels Spiroergometrie untersucht.

Die Kontrolluntersuchungen wurden nach 12 monatiger Behandlung mit Verum oder Placebo durchgeführt. 28 Patienten konnten echokardiographisch in Ruhe unter der Behandlung mit Verum und 6 Patienten unter Placebo-Behandlung untersucht werden. Die stressechokardiographischen Untersuchungen konnten ebenso wie die Spiroergometrie nach 12 monatiger Behandlung mit 27 Patienten, die Verum erhalten hatten, und mit allen Patienten, die Placebo erhalten hatten, durchgeführt werden.

Als wesentliche Parameter zur Beurteilung der linksventrikulären Dimensionen und der kardialen Funktion wurden die linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Volumina und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion in Ruhe, bei leichter, submaximaler und maximaler Belastung vor und unter 12 monatiger β -Blockerbehandlung gemessen. Die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit wurde mittels Spiroergometrie auf dem Laufband untersucht. Das Ausmaß der subjektiven Belastung wurde anhand der Einschätzung des Patienten, die nach der Borg-Skala angegeben wurde, ermittelt. Zusätzlich wurde bei jeder Belastungsstufe die Stärke der Dyspnoesymptomatik erfragt.

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich, daß herzinsuffiziente Patienten durch eine Behandlung mit β -Rezeptorenblockern in Ruhe, vor allem aber unter Belastung profitieren. In der Gesamtgruppe der mit Verum behandelten Patienten kommt es zu einer signifikanten Zunahme der Ejektionsfraktion bei leichter, submaximaler und bei maximaler Belastung. In Ruhe erkennt man ebenfalls eine Zunahme der Ejektionsfraktion, die jedoch nicht signifikant ist. Unter Ruhebedingungen lässt sich die positive Wirkung der β -Blockerbehandlung durch eine signifikante Reduktion der linksventrikulären Diameter und der linksventrikulären Volumina erkennen. Die Ergebnisse der Laufbandspiroergometrie lassen eine Tendenz zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit in dieser Gruppe erkennen, die jedoch nicht signifikant war. Deutlich wird durch die signifikante Verminderung des respiratorischen Quotienten bei der größten gemeinsamen Belastungsstufe vor und unter der Behandlung, daß die mit β -Rezeptorenblockern behandelten Patienten unter der Behandlung in der Lage waren, unter ökonomischeren aeroben Bedingungen die gleiche Belastung zu erzielen als vor der Behandlung. Dies spiegelt die verbesserte Kreislagsituation dieser Patienten wider.

In der Tabelle 7.1. sind die statistisch signifikanten Ergebnisse der vorliegenden Studie zusammengefasst.

Parameter	Wert vor der Behandlung	Wert unter der Behandlung	prozentuale Veränderung	p
LVEDD [mm]	69,54	65,82	-5,3 %	≤ 0,001
LVEDS [mm]	57,32	52,82	-7,9 %	0,001
LVEDV in Ruhe [ml]	222	199	-10,4 %	0,009
LVESV in Ruhe [ml]	155	136	-12,3 %	0,036
LVESV bei leichter Bel. [ml]	153	131	-14,4 %	0,032
LVEF bei leichter Bel. [%]	32,81	39,08	+19,1	0,007
LVEF bei submax. Bel. [%]	34,13	38,7	+13,4 %	0,021
LVESV bei max. Bel. [ml]	152	131	-13,8 %	0,045
LVEF bei max. Bel. [%]	32,26	39,68	+23%	0,003
HF in Ruhe [bpm]	84,78	67,04	-21 %	≤ 0,001
HF bei der größten gem. Bel. [bpm]	133,81	109,74	-18 %	≤ 0,001
HF bei max. Bel. [bpm]	136,22	119,07	-12,6 %	≤ 0,001
RR in Ruhe [mmHg]	124,63	117,04	-6,1 %	0,047
RR bei der größten gem. Bel. [mmHg]	145	133,15	-8,2 %	0,01
Sauerstoffpuls bei der größten gem. Bel. [ml*min]	11,94	15,2	+27,3 %	≤ 0,001
Sauerstoffpuls bei max. Bel. [ml*min]	12,11	15,54	+28,3	0,001
respiratorischer Quotient bei der größten gem. Bel.	0,97	0,91	-6,2 %	0,013

Tab. 7.1: Statistisch signifikante Ergebnisse der vorliegenden Arbeit

Zusammenfassend ergibt sich aus den vorliegenden Ergebnissen, daß eine chronische β -Rezeptorenblocker-Behandlung bei herzinsuffizienten Patienten die kardiale Funktion unter Belastung verbessert. Dies wurde vor allem durch die signifikante Zunahme der Ejektionsfraktion bei leichter, submaximaler und maximaler Belastung in der Gesamtgruppe aller mit Verum behandelten Patienten klar erkennbar. Durch die signifikante Abnahme des respiratorischen Quotienten bei identischer Belastung in dieser Gruppe wird zusätzlich klar, daß die Kreislagsituation der Patienten unter Belastung verbessert wird. Eine deutliche Verbesserung der Leistungsfähigkeit und der Symptomatik unter Belastung wird sich vermutlich erst ergeben, wenn man den Patienten zusätzlich zu der medikamentösen Therapie ein moderates körperliches Training anbietet und ermöglicht. Dies sollte ein Ansatz für nachfolgende Studien sein.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen weiterhin erkennen, daß die Stressechokardiographie eine valide, einfach durchzuführende und komplikationsarme Methode ist, herzinsuffiziente Patienten unter Belastung zu untersuchen und den Verlauf der Erkrankung mit dieser Methode zu beobachten. Die Stressechokardiographie könnte sich hervorragend dazu eignen, die geeignete Trainingsbelastung für jeden einzelnen Patienten mit Herzinsuffizienz individuell zu ermitteln. Auf diese Weise könnten kontraproduktive Überlastungen des nach wie vor geschädigten Myokards vermieden und damit potenzielle Nebenwirkungen eines moderaten körperlichen Trainings bei herzinsuffizienten Patienten limitiert werden.

8. Literaturverzeichnis

1. Anderson JL, Gilbert EM, O'Connell JB, Renlund D, Yanowitz F, Murray M, Roskelley M, Mealey P, Volman K, Deitchman D, Bristow M. Long-Term (2 Year) Beneficial Effects of Beta-Adrenergic Blockade With Buccindolol in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1373-1381.
2. Andersson B, Hamm C, Persson S, Wikström G, Sinagra G, Hjalmarson A, Waagstein F. Improved Exercise Hemodynamic Status in Dilated Cardiomyopathy after Beta-Adrenergic Blockade Treatment. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1397-1404.
3. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Effects of Carvedilol, a Vasodilator- β -Blocker in Patients With Congestive Heart Failure due to Ischemic Heart Failure. *Circulation* 1995; 92: 212-218.
4. Biamino G, Lange L. Auswertung des M-mode. *Echokardiographie: Stellenwert in der kardiologischen Diagnostik* 1983; Aktuelles Wissen Hoechst: 38
5. Borg G, Holmgren A, Lindblat I. Quantitative evaluation of chest pain. *Acta Med Scand Suppl.* 1981; 644: 43-45.
6. Borg G. Psychophysical scaling with applications in physical work and the perception of exertion. *Scand J Work Environ Health* 1990;16 Suppl 1: 55-58.
7. Bristow M, O'Connell JB, Gilbert EM, French WJ, Leatherman G, Kantrowitz NE, Orie J, Smucker ML, Marshall G, Kelly P, Deitchman D, Anderson JL. Dose-Response of Chronic β -Blocker Treatment in Heart Failure From Either Idiopathic Dilated or Ischemic Cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 89: 1632-1642.
8. Bristow M, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger R, Kubo SH, Narahara KA, Ingersoll H, Krueger SK, Young ST, Shusterman NH. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2807-2816.

9. Böhm, M, Borst, UE, Schmieder, RE, Wehling, M. Therapiehandbuch Carvedilol 2001; Thieme-Verlag.
10. Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET). Cardiosource browse trials 2001; The trial design has not been published.
11. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
12. CIBIS Investigators and Committees. A Randomized Trial of β -Blockade in Heart Failure: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-1773.
13. Cohen-Solol A. Cardiopulmonary Exercise Testing in Chronic Heart Failure. *Exercise Gas Exchange in Heart Disease* 1996; Wasserman, K (ed), Armonk, NY: Futura Publishing Company, Inc.: 17-38.
14. Colucci WS, Packer M, Gilbert EM, Cohn JN, Fowler MB, Krueger SK, Hershberger R, Uretsky BF, Bowers JA, Sackner-Bernstein JD, Young ST, Holcslaw TL, Lukas MA, for the U.S.Carvedilol Heart Failure Study Group. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2800-2806.
15. Corrao S, Paterna S, Arnone S, Costa R, Amato V, Amico G, Scaglione R, Licata G. Two-dimensional echocardiographic evaluation of left ventricular ejection fraction by the ellipsoid single-plane algorithm: a reliable method for assessing low or very low ejection fraction values? *Cardiology* 1995; 86: 503-507.
16. Costanzo M, Augustine S, Bourge R, Bristow M, O'Connell JB, Driscoll D, Rose E. Selection and treatment of candidates for heart transplantation. A statement for health professionals from the Committee on Heart Failure and Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 3593-3612.
17. Curtius JM, Freimuth M, Kuhn H, Köhler E, Loogen F. Belastungsechokardiographie bei dilatativer Kardiomyopathie. *Z Kardiol* 1982; 71: 727-735.

18. de Jong RM, Cornel JH, Crijns HJ, van Veldhuisen DJ. Abnormal contractile responses during dobutamine stress echocardiography in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2001;3 (4): 429-436.
19. Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, MacMahon S, Sharpe N, on Behalf of the Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Left Ventricular Remodeling With Carvedilol in Patients With Congestive Heart Failure Due to Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1060-1068.
20. Eichhorn EJ, Heesch CM, Barnett JH, Alvarez BA, Marcoux LG, Malloy CR. Effect of Metoprolol on Myocardial Function and Energetics in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1310-1320.
21. Engelmeier R, O'Connell JB, Walsh R, Rad N, Scanlon P, Gunnar R. Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 1985; 72: 536-546.
22. European Heart Failure Training Group. Experience from controlled trials of physical training in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 466-475
23. Erbel R, Schweizer P, Krebs W, Meyer J, Effert S. Sensitivity and specificity of two-dimensional echocardiography in detection of impaired left ventricular function. *Eur Heart J*. 1984; 5: 477-489.
24. Fisher ML, Gottlieb SS, Plotnick GD, Greenberg NL, Patten RD, Bennett SK, Hamilton BP. Beneficial effects of Metoprolol in Heart failure associated with coronary artery disease: A randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 943-950.
25. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Pina IL, Rodney R, Simons-Morton DA, Williams MA, Bazzare T. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104 (14): 1694-740

26. Genth-Zotz S, Zotz R, Sigmund M, Hanrath P, Hartmann D, Böhm M, Waagstein F, Treese N, Meyer J, Darius H. MIC trial: metoprolol in patients with mild to moderate heart failure: effects on ventricular function and cardiopulmonary exercise testing. *Eur J Heart Fail* 2000; 2 (2): 175-181
27. Gilbert EM, Abraham WT, Olsen SL, Hattler B, White M, Mealy P, Larrabee P, Bristow M. Comparative hemodynamic, left ventricular functional and antiadrenergic effects of chronic treatment with Metoprolol versus Carvedilol in the failing heart. *Circulation* 1996; 94: 2825
28. Griebenow R, Kaufmann W. Herzinsuffizienz. Lehrbuch der inneren Medizin 1992; Siegenthaler W; Kaufmann W; Hornbostel H; Waller H.D. (ed): 2-12.
29. Hayakawa M, Inoh T, Kawanishi H, Kaku K, Kumaki T, Yokota Y. Evaluation of left ventricular function in patients with dilated cardiomyopathy by exercise echocardiography. *J Cardiogr* 1982; 12: 605-612.
30. Ho K, Pinsky J, Kannel W, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (4 Suppl A): 6A-13A.
31. Hoffmann BB, Lefkowitz RJ. Adrenergic Receptor Antagonists. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 1990; 8. Edition, Pergamon Press New York Oxford Frankfurt Sao Paulo Sydney Tokyo Toronto: 221-243.
32. Hoppe UC, Erdmann E in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 1998; 87: 645-661.
33. Jourdain P, Funck F, Fulla Y, Hagege A, Bellorini M, Guillard N, Loiret J, Thebault B, Desnos M. Myocardial contractile reserve under low dose of dobutamine and improvement of left ventricular ejection fraction with treatment by carvedilol. *Eur J Heart Fail* 2002; 4 (3): 269-76
34. Kannel W, Belanger A. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991; 121: 951-957

35. Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, Kukin ML, Schwartz B, Penn J, Medina N, Yushak M, Horn E, Katz SD, Levin HR, Neuberg GW, DeLong G, Packer M. Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Long-term Efficacy of Carvedilol in Patients With Severe Chronic Heart Failure. *Circulation* 1995; 92: 1499-1506.
36. Lechat P, Escolano S, Golmard JL, Lardoux H, Witchitz S, Henneman JA, Maisch B, Hetzel M, Jaillon P, Boissel J-P, Mallet A, on behalf of the CIBIS Investigators. Prognostic Value of Bisoprolol-Induced Hemodynamic Effects in Heart Failure During the Cardiac Insufficiency BISoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1997; 96: 2197-2205.
37. Leischik R, Eising EG, Katz M, Glattki G, Bruch C, Seeber S, Bokisch A, Erbel R. Vergleich von Belastungsechokardiographie und Radionuklid-ventrikulographie in der Diagnostik der Kardiomyopathie bei Patienten mit malignen Erkrankungen unter Chemotherapie. *D Med W* 1997; 122: 1509-1515.
38. Mancini D, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LJ, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83: 778-786.
39. Marmor A, Raphael T, Marmor M, Blondheim D. Evaluation of contractile reserve by dobutamine echocardiography: Noninvasive estimation of the severity of heart failure. *Am Heart J* 1996; 132: 1195-1201.
40. McDonough JR, Bruce RA. Maximal exercise testing in assessing cardiovascular function. *J S C Med Assoc.* 1969;65 (12): Suppl 1:25-33.
41. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.
42. Metra M, Nardi M, Giubbini R, Dei Cas L. Effects of Short- and Long-Term Carvedilol Administration on Rest and Exercise Hemodynamic Variables, Exercise Capacity and Clinical Conditions in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1678-1687.

43. Metra M, Giubbini R, Nodari S, Boldi E, Modena MG, Dei Cas L. Differential Effects of β -Blockers in Patients With Heart Failure: A Prospective, Randomized, Double-blind Comparison of the Long-Term Effects of Metoprolol Versus Carvedilol. *Circulation* 2000; 102: 546-551.
44. Misic AC. Auswirkungen der Karzinoid-Herzerkrankung auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit und die neurohumorale Aktivierung bei Patienten mit Karzinoidtumoren. Dissertation 2001.
45. Mudge G, Goldstein S, Addonizio L, Caplan A, Mancini D, Levine T, Ritsch MJ, Stevenson L. 24th Bethesda conference: Cardiac transplantation. Task Force 3: Recent guidelines/prioritization. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 21-31.
46. Myers J, Gullestad L, Vagelos R, Do D, Bellin D, Ross H, Fowler MB. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in severe heart failure: 14ml/kg/min revisited. *Am Heart J* 2000; 139: 78-84.
47. Nagaoka H, Isobe N, Kubota S, Iizuka T, Imai S, Suzuki T, Nagai R. Myocardial Contractile Reserve as prognostic Determinant in Patients with idiopathic Dilated Cardiomyopathy without overt Heart Failure. *Chest* 1997; 111: 344-350.
48. Nemanich J, Veith R, Abrass I, Stratton J. Effects of Metoprolol on Rest and Exercise Cardiac Function and Plasma Catecholamines in Chronic Congestive Heart Failure Secondary to Ischemic or Idiopathic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66: 843-848.
49. Olsen SL, Gilbert EM, Renlund DG, Taylor DO, Yanowitz FD, Bristow MR. Carvedilol Improves Left Ventricular Function and Symptoms in Chronic Heart Failure: A Double-Blind Randomized Study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1225-1231.
50. Packer M, Coats A, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, Staiger C, Curtin EL, DeMets DL, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-1658.

51. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH, for the U.S.Carvedilol Heart Failure Study Group. The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355.
52. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, Liang C, Goldscher DA, Freeman I, Kukin ML, Kinhal V, Udelson JE, Klapholz M, Gottlieb SS, Pearle D, Cody RJ, Gregory JJ, Kantrowitz NE, LeJemtel TH, Young ST, Lukas MA, Shusterman NH, for the PRECISE study group. Double-blind, placebo-controlled Study of effects of Carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2793-2799.
53. Packer M, Cohn JN. Consensus Recommendations for the Management of chronic Heart Failure. *Am J Cardiol* 1999; 1A-38A.
54. Paraskevaidis IA, Adamopoulos S, Kremastinos DT. Dobutamine Echocardiographic Study in patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy and prognostically borderline values of Peak Exercise Oxygen Consumption 18-Month Follow-up Study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1686-1691.
55. Pinamonti B, Perkan A, DiLenarda A, Gregori D, Sinagra G. Dobutamine echocardiography in idiopathic dilated cardiomyopathy: clinical and prognostic implications. *Eur J Heart Fail* 2002; 4 (1): 49-61
56. Pitt Beaft RI. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
57. Pollock WE, Bohannon RL, Cooper K, Ayres JJ, Ward A, White SR, Linnerud AC. A comparative analysis of four protocols for maximal treadmill stress testing. *Am Heart J* 1976; 92: 39-46.
58. Schiller NB, Shah PN, Crawford M. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-367.

59. Schippers T. Effekte verschiedener frequenzadaptiver Stimulationsstrategien auf die Lebensqualität, die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit und die neuroendokrine Aktivierung bei chronotrop inkompetenten Patienten mit Mono- und Multi-Sensor-Einkammerschrittmachern in Ventrikelposition (VVIR). Dissertation 1999.
60. Schuler G, Hambrecht, R. Körperliches Training bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion des Herzens. *Z Kardiologie* 1996; 85: Suppl 6: 253-261.
61. Starke K, Palm D. Pharmakologie noradrenerger und adrenerger Systeme β -Adrenorezeptor-Antagonisten. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie 1996; Herausgegeben von Forth, W; Henschler, D; Rummel, W; Starke, K: 182-185.
62. Sugishita Y, Matsuda M, Ito I, Koseki S. Evaluation of left ventricular reserve in left ventricular diseases: non-invasive analysis of its determinants by dynamic exercise echocardiography. *Acta Cardiologica* 1983; 38: 103-113.
63. Swedberg K, Held P, Kjekshtus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992; 327 (10): 678-84.
64. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of Enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med* 1987; 316: 1435.
65. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-576.
66. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 316: 293-302.
67. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1022-1036.

68. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, Gilbert EM, Johnson MR, Goss FG, Hjalmarson A, for the Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441-1446.
69. Weber KT, Janicki JS, McElroy PA. Cardiopulmonary Exercise (CPX) Testing, In: Weber KT, Janicki JS, eds. *Cardiopulmonary Exercise Testing*. Philadelphia: WB Saunders, 151-167, 1986.
70. Rumberger JA, Behrenbeck T, Bell MR, Breen JF, Johnston DL, Holmes DR, Enriquez-Sarano M, for the Cardiovascular Imaging Working Group. Determination of Ventricular Ejection Fraction: A Comparison of Available Imaging Methods. *Mayo Clin Proc* 1997,72: 860-870.

9. Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren

Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Daut, Engenhardt-Cabilic, Engel, Fruhstorfer, Gemsa, Geuss, Gotzen, Gressner, Griss, Grzeschnik, Happel, Hilgermann, Hoffmann, Joseph, Kern, Klenk, Klose, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Koolman, Lange, Lauer, Lennartz, Maisch, Mannheim, Moosdorf, Mueller, Mutters, Moll, Neubauer, Oertel, Pfab, Remschmidt, Rothmund, Schachtschabel, Schäfer, Schmidt, Schüffel, Schulz, Seyberth, Slenczka, Steiniger, Thomas, Vohland, Wichert v.

10. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. B. Maisch für die freundliche Überlassung des Themas und die Möglichkeit in seiner Abteilung wissenschaftlich zu arbeiten.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. R. Funck, der mir in Theorie und Praxis bei der Erstellung dieser Arbeit jederzeit hilfreich zur Seite stand.

Herrn Dr. H. Prinz und Herrn H. Jas danke ich für die Beratung bei der statistischen Auswertung.

Meinen Eltern und Geschwistern bin ich für ihre hilfreiche Unterstützung während meiner Dissertation dankbar.

Danke sagen möchte ich allen, die mir in dieser Zeit aufmunternd und beratend zur Seite gestanden haben.